

Validación de una regla de predicción clínica para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis aséptica

Validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from aseptic meningitis

Dr. Gonzalo Agüero^a, Dra. María C. Davenport^a, Dra. María de la P. Del Valle^a,
Dra. Paulina Gallegos^a, Dra. Ana L. Kannemann^a, Dra. Vivian Bokser^b y
Dr. Fernando Ferrero^a

RESUMEN

Introducción. La mayoría de las meningitis en la infancia no son bacterianas, pero la dificultad en descartar tal etiología obliga con frecuencia a utilizar antibióticos inicialmente. El objetivo de este trabajo fue validar, en nuestro medio, una regla de predicción clínica para diferenciar la etiología de las meningitis en niños a su ingreso al hospital.

Método. Estudio prospectivo que incluyó pacientes < 19 años de edad con diagnóstico de meningitis. En todos se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) para análisis directo, citoquímico y cultivo, y hemograma. Se calculó el BMS (*Bacterial Meningitis Score*: puntaje de meningitis bacteriana) descrito por Nigrovic (*Pediatrics* 2002; 110: 712): tinción de Gram en LCR positiva=2 puntos; proteinorraquia ≥ 80 mg/dl, neutrófilos en sangre periférica $\geq 10\,000/\text{mm}^3$, neutrófilos en LCR $\geq 1000/\text{mm}^3$, convulsiones, 1 punto cada uno. Se calculó sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) y razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN) del BMS para predecir meningitis bacteriana.

Resultados. Se incluyeron 70 pacientes con meningitis (14 bacterianas). Veinticinco pacientes presentaron BMS= 0 puntos, 11 BMS= 1 punto y 34 BMS ≥ 2 puntos. Un BMS= 0 evidenció S: 100%, E: 44%, VPP: 31%, VPN: 100%, RVP: 1,81 RVN: 0 para predecir meningitis bacteriana. Un BMS ≥ 2 mostró S: 100%, E: 64%, VPP: 41%, VPN: 100%, RVP: 2,8 RVN: 0 para predecir meningitis bacteriana.

Conclusión. La utilización del BMS fue simple y permitió identificar pacientes con bajo riesgo de meningitis bacteriana. Su empleo podría constituir una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas.

Palabras clave: meningitis, valor predictivo de las pruebas, líquido cefalorraquídeo.

SUMMARY

Introduction. Despite most meningitis are not bacterial, antibiotics are usually administered on admission because bacterial meningitis is difficult to be rule-out. Distinguishing bacterial from aseptic meningitis on admission could avoid inappropriate antibiotic use and hospitalization. We aimed to validate a clinical prediction rule to distinguish bacterial from

aseptic meningitis in children, on arriving to the emergency room.

Methods. This prospective study included patients aged < 19 years with meningitis. Cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral blood neutrophil count were obtained from all patients. The BMS (*Bacterial Meningitis Score*) described by Nigrovic (*Pediatrics* 2002; 110: 712), was calculated: positive CSF Gram stain= 2 points, CSF absolute neutrophil count ≥ 1000 cells/mm³, CSF protein ≥ 80 mg/dl, peripheral blood absolute neutrophil count $\geq 10.000/\text{mm}^3$, seizure = 1 point each. Sensitivity (S), specificity (E), positive and negative predictive values (PPV and NPV), positive and negative likelihood ratios (PLR and NLR) of the BMS to predict bacterial meningitis were calculated.

Results. Seventy patients with meningitis were included (14 bacterial meningitis). When BMS was calculated, 25 patients showed a BMS= 0 points, 11 BMS= 1 point, and 34 BMS ≥ 2 points. A BMS = 0 showed S: 100%, E: 44%, VPP: 31%, VPN: 100%, RVP: 1,81 RVN: 0. A BMS ≥ 2 predicted bacterial meningitis with S: 100%, E: 64%, VPP: 41%, VPN: 100%, PLR: 2.8, NLR: 0.

Conclusions. Using BMS was simple, and allowed identifying children with very low risk of bacterial meningitis. It could be a useful tool to assist clinical decision making.

Key words: meningitis, predictive value of tests, cerebrospinal fluid.

INTRODUCCIÓN

La meningitis es una enfermedad de distribución universal que afecta especialmente a niños. La meningitis de etiología viral (aséptica) es más frecuente, no requiere tratamiento antibiótico y habitualmente tiene un desarrollo benigno. Por el contrario, la meningitis bacteriana, a pesar del diagnóstico precoz y del tratamiento antibiótico adecuado, puede asociarse a una elevada tasa de complicaciones neurológicas y a un considerable riesgo de morbilidad a largo plazo.¹⁻³

- a. Docencia e Investigación.
- b. División de Promoción y Protección de la Salud.

Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde".

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Correspondencia:
Dra. María Carolina Davenport:
carolinadavenport@
yahoo.com.ar

Recibido: 4-3-09
Aceptado: 19-6-09

Diferenciar la meningitis bacteriana de la meningitis aséptica es difícil inicialmente. Es por eso que, a pesar de la mayor incidencia observada de meningitis aséptica, quienes presentan pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son frecuentemente internados para recibir tratamiento con antibióticos de amplio espectro a la espera del resultado de los cultivos.

La diferenciación entre dichos tipos de meningitis en la sala de guardia podría ser útil para disminuir el uso innecesario de antibióticos, limitar la estadía hospitalaria y los riesgos que esto implica para el paciente. Pero, como el retraso en el diagnóstico y consecuente tratamiento de la meningitis bacteriana se asocia a mayor morbimortalidad, un método que pretenda diferenciarla de la meningitis aséptica deberá contar con una sensibilidad del 100% para detectarla.

Se han efectuado diversos intentos para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica antes de conocer los resultados de los cultivos de LCR y sangre, utilizando para ello parámetros clínicos y de laboratorio.^{4,5} Algunos de estos métodos, como el validado por Jaeger y col.⁶ o el propuesto por Bonsu y col.⁷ requieren cálculos complejos y resultan difíciles de realizar con los datos disponibles cuando el paciente consulta en la guardia.

En el año 2002, Nigrovic y col.⁸ propusieron una escala de puntaje simple de implementar para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica, mediante variables de predicción objetivas, fácilmente mensurables, disponibles al ingreso del paciente y que habían mostrado su asociación con la meningitis bacteriana en trabajos previos.⁹⁻¹²

Nigrovic construyó su escala de puntaje mediante la metodología más adecuada para ello.¹³

Está constituida por las siguientes variables: tinción de Gram en LCR positiva, proteinorraquia ≥ 80 mg/dl, neutrófilos en sangre periférica $\geq 10\,000/\text{mm}^3$, neutrófilos en LCR $\geq 1000/\text{mm}^3$ y convulsiones. En el trabajo original, esta prueba, que fue denominada BMS (*Bacterial Meningitis Score*: Puntaje de Meningitis Bacteriana) mostró una sensibilidad de 100% para identificar meningitis bacteriana.⁸ Posteriores estudios reafirmaron la capacidad diagnóstica de esta regla de predicción clínica.^{14,15}

Es innegable la importancia que podría tener en la práctica diaria contar con una herramienta que permita diferenciar con certeza, en el momento de la admisión, la meningitis bacteriana de la meningitis aséptica. Sin embargo, los estudios sobre el BMS se llevaron a cabo en el hemisferio norte, donde la vacunación contra neumococo es

frecuente, por lo que resulta importante validar su desempeño en un escenario donde dicha vacunación es prácticamente inexistente.

El objetivo del presente trabajo fue validar prospectivamente una regla de predicción clínica (BMS) para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica, en niños con meningitis asistidos en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó todos los pacientes de 1 mes a 19 años de edad con diagnóstico de meningitis admitidos en el Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", entre el 1 de septiembre de 2006 y el 31 de octubre de 2007. Se decidió incorporar los pacientes que consultaran por meningitis durante al menos un año para evitar posibles sesgos por circulación estacional de algún microorganismo.

En todos se obtuvo líquido cefalorraquídeo (LCR) para análisis directo, citoquímico y cultivo, y hemograma.

Se definió como meningitis bacteriana a la presencia de, al menos, uno de los siguientes criterios: 1) cultivo de LCR positivo para germen bacteriano o 2) pleocitosis (> 7 leucocitos en LCR) con un hemocultivo positivo o prueba del látex en LCR positiva.

Se definió como meningitis aséptica a la presencia de pleocitosis en LCR (> 7 leucocitos) con cultivos bacterianos negativos o prueba del látex en LCR negativo (si se lo hubiera realizado).

Se excluyeron pacientes con antecedentes neuroquirúrgicos recientes, con signos clínicos de sepsis o púrpura fulminante como forma de presentación clínica, inmunosuprimidos, pacientes con algún otro foco clínico de infección que requiriese tratamiento antibiótico endovenoso al momento del ingreso, que hubieran recibido antibióticos dentro de las 72 h previas a la realización de la punción lumbar y aquellos con datos incompletos, teniendo en cuenta que estos fueron los criterios de exclusión utilizados por Nigrovic.⁸

En todos los pacientes incluidos se calculó el BMS según la descripción original (tinción de Gram en LCR positiva = 2 puntos; proteinorraquia ≥ 80 mg/dl, neutrófilos en sangre periférica $\geq 10\,000/\text{mm}^3$, neutrófilos en LCR $\geq 1000/\text{mm}^3$, convulsiones, 1 punto cada uno) (Tabla 1). El intervalo de la escala de puntaje puede variar de 0 a 6 puntos. Independientemente del resultado obtenido al calcular el BMS, todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a la conducta habitual del servicio.

Análisis estadístico: una vez calculado el BMS en cada paciente, se procedió a determinar su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para predecir meningitis bacteriana. Dichos valores se calcularon asumiendo dos puntos de corte de la regla de predicción (0 y 2 puntos).⁸ La muestra recolectada (80 pacientes) permite evidenciar un valor de sensibilidad de 100%, igual al alcanzado en la descripción original.⁸ Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 12.1 (SPSS Inc, Chicago, EE.UU., 2003).

Consideraciones éticas: se obtuvo la autorización de los Comités de Bioética y de Docencia e Investigación del Hospital, Proyecto 0479/07CIS-GCBA. Se solicitó y obtuvo el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

RESULTADOS

En el período estudiado se identificaron 80 pacientes con diagnóstico de meningitis. Se excluyeron 10 pacientes: 1 punción lumbar traumática, 1

shock séptico al ingreso, 1 asociado a infección urinaria, 3 por falta de datos para calcular la escala de puntaje y 4 por antibioticoterapia previa.

La edad (media) de los pacientes incluidos fue de $4,97 \pm 4,41$ años y el 77% fueron de sexo masculino (Tabla 2). Se realizó cultivo de LCR y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) para enterovirus en la totalidad de los pacientes. De los 70 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 56 (80%) presentaron meningitis aséptica y 14 (20%) meningitis bacteriana. Entre estos últimos, en 7 se identificó *Neisseria meningitidis*, en 4 *Streptococcus pneumoniae*, en 2 *Haemophilus influenzae* de tipo b y en 1 *Listeria monocytogenes*. El patógeno bacteriano se aisló simultáneamente en hemocultivos y LCR en 6 de los pacientes y solamente en el cultivo de LCR en 8. Ningún paciente con meningitis bacteriana presentó en forma aislada identificación del germen en hemocultivos o prueba del látex. De los pacientes con meningitis aséptica, 29% presentaron PCR positiva para enterovirus.

Presentaron tinción de Gram positiva en el LCR 30 pacientes, de los cuales 14 correspondieron a meningitis bacteriana y 16 a meningitis aséptica (estos últimos desarrollaron posteriormente en el cultivo un germen que se interpretó como contaminante). Todos los pacientes con meningitis bacteriana presentaron tinción de Gram en LCR positiva.

El 11,4% de los pacientes incluidos presentaron convulsiones al momento del ingreso a la sala de urgencias.

Sólo un paciente con meningitis falleció en el período estudiado y *Streptococcus pneumoniae* fue el agente etiológico involucrado.

Al calcular el BMS en los pacientes estudiados con meningitis aséptica se observó que 36 tenían

TABLA 1. Escala de puntaje para diferenciar meningitis bacteriana de meningitis aséptica (Bacterial Meningitis Score-BMS)⁸

Variables	Presente	Ausente
Tinción de Gram positiva	2	0
Proteinorraquia ≥ 80 mg/dl	1	0
Neutrófilos en sangre periférica $\geq 10\,000/\text{mm}^3$	1	0
Convulsiones antes o durante la presentación clínica	1	0
Neutrófilos en LCR $> 1000/\text{mm}^3$	1	0

Rango de la escala: 0 a 6 puntos.
LCR: Líquido cefalorraquídeo.

TABLA 2. Características de los pacientes

Tipo de meningitis n (%)		Bacteriana	Aséptica	Total
		14 (20%)	56 (80%)	70 (100%)
Sexo	Femenino	21%	23%	
	Masculino	79%	77%	
Edad en años (media \pm DE)		$1,57 \pm 1,78$	$5,82 \pm 4,47$	$4,97 \pm 4,41$
Tinción de Gram positiva		100%	28,57%*	
Proteinorraquia ≥ 80 mg/dl		78,57%	19,64%	
Neutrófilos en sangre periférica $\geq 10\,000/\text{mm}^3$		57,14%	17,85%	
Neutrófilos en LCR $> 1000/\text{mm}^3$		85,71%	5,35%	
Convulsiones		28,57%	7,14%	

* Fueron considerados contaminantes, a posteriori.

un puntaje ≤ 1 y $20 \geq 2$. Todos los pacientes con meningitis bacterianas tenían un puntaje ≥ 2 (Tabla 3).

Al efectuar la validación de la regla de predicción, se observó que mostraba 100% de sensibilidad para predecir meningitis bacteriana en ambos puntos de corte elegidos. (Tabla 4)

DISCUSIÓN

Está ampliamente aceptado que un rápido diagnóstico y tratamiento de la meningitis es esencial. Con este objetivo han sido propuestas diferentes reglas de predicción utilizando parámetros clínicos y de laboratorio, pero pocas han sido validadas adecuadamente.¹⁴ Uno de los pasos previos necesarios antes de la aplicación masiva de una regla de predicción clínica es su validación en poblaciones con características diferentes a las de aquella en la cual fue desarrollada.¹⁶

La importancia de validar estas herramientas en diferentes poblaciones queda demostrada, entre otros puntos, en la prevalencia observada de los diferentes agentes responsables de meningitis en diferentes escenarios. Debe recordarse que nuestro trabajo fue realizado de manera prospec-

tiva en una población en la cual no existe aplicación masiva de la vacuna antineumocócica, pues dicha vacuna no está incluida en el Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina.¹⁷ Si bien la prevalencia de meningitis bacteriana en nuestro estudio fue de 20%, un reciente estudio realizado en EE.UU. siete años luego de la introducción de la vacuna antineumococo, mostró que aún con una prevalencia de meningitis bacteriana del 3,7% el BMS seguía mostrando una excelente capacidad diagnóstica.¹⁵

Con respecto a la identificación de gérmenes por medio de la tinción de Gram del LCR, dicha prueba mostró, en estudios previos, sensibilidades del 60-92% para predecir meningitis bacteriana.⁹ Nigrovic y col. encontraron una tinción de Gram positiva en 72% de las meningitis bacterianas y en 0,5% de las asépticas. Estos datos difieren de los de nuestro estudio, en el cual presentaron tinción del LCR de Gram positiva todas las meningitis bacterianas y 25% de las asépticas. Este último dato podría explicarse porque nuestro trabajo fue realizado de manera prospectiva, no pudiéndose excluir las tinciones de LCR Gram positivas que correspondieron a gérmenes contaminantes y no a verdaderos agentes patógenos (tinción de Gram "falso positivo") como efectuara Nigrovic. Tal vez esto explique la menor especificidad de la prueba en nuestro estudio.

La utilización del BMS nos permitió una rápida y adecuada discriminación entre pacientes con alto y con muy bajo riesgo de desarrollar meningitis bacteriana. Un valor mayor o igual a 2 en la escala de puntaje se asoció significativamente con meningitis bacteriana, de forma análoga a los resultados obtenidos en estudios retrospectivos.^{8,15} Un valor menor a 2 no se asoció con meningitis bacteriana, por lo que en este grupo pudo haberse evitado la utilización de antibióticos de amplio espectro e incluso podría haberse considerado el control ambulatorio, en aquellos con un contexto clínico favorable.⁸ A pesar de que en nuestro estudio todos los pacientes con BMS = 1 presentaban meningitis aséptica, la descripción original de la regla de predicción aconseja internación y tratamiento antibiótico de esos casos, pues en dicho trabajo 10% de estos pacientes presentaban meningitis bacteriana.⁸ Más aún, en nuestra población ningún paciente con menos de 3 puntos en el BMS mostró meningitis bacteriana. Aunque en base a esto podría sugerirse que éste es un mejor punto de corte, no debe olvidarse que en una extensa validación del método surge un punto de corte más bajo (≤ 1), ante el riesgo de no identifi-

TABLA 3. Distribución de los casos según el puntaje de Nigrovic (BMS) y etiología

BMS	Tipo de meningitis			
	Aséptica		Bacteriana	
	n	%	n	%
0	25	100	0	0
1	11	100	0	0
2	13	100	0	0
3	5	62	3	38
4	2	50	2	50
5	0	0	8	100
6	0	0	1	100
Total	56	80	14	20

TABLA 4. Capacidad diagnóstica del BMS en la población estudiada

	Punto de corte del BMS	
	0	≥ 2
Sensibilidad	100% (93-100)	100% (93-100)
Especificidad	44% (32-56)	64% (23-46)
Valor predictivo positivo	31,3% (20-43)	41% (29-53)
Valor predictivo negativo	100% (93-100)	100% (93-100)
Razón de verosimilitud positiva	1,81	2,8
Razón de verosimilitud negativa	0	0

Los valores entre paréntesis corresponden a los IC 95%

car adecuadamente pacientes que deban requerir antibióticos.¹⁵ Las diferencias encontradas entre nuestro trabajo y los de Nigrovic podrían deberse al menor tamaño de nuestra muestra. Lo verdaderamente importante es que ningún paciente con 0 puntos en el BMS, tanto en nuestro trabajo como en los de Nigrovic, presentó meningitis bacteriana, lo cual demostró que este es un nivel absolutamente seguro para clasificar a los pacientes.

No debe olvidarse que nuestro estudio pretendía valorar el desempeño del BMS en nuestra población y que los pacientes, independientemente de la investigación, fueron tratados según los criterios de la institución, recibiendo antibióticos en su mayor parte.

El BMS posee limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. Por un lado, este puntaje ha sido diseñado para ser empleado en pacientes sin tratamiento antibiótico previo, hecho que no siempre frecuente en la práctica diaria. Su empleo tampoco resolvería el caso de aquellas meningitis asépticas que por su gravedad (meningoencefalitis herpética) requieren internación y tratamiento.

Finalmente, podría criticarse la no inclusión de la glucorraquia como uno de los componentes del BMS, pero no debe olvidarse que su capacidad diagnóstica fue considerada y descartada en la elaboración de esta regla de predicción.⁸

El tamaño de nuestra muestra es suficiente para evidenciar la sensibilidad comunicada en el trabajo original,^{8,15} pero podría mostrar limitación a la hora de demostrar una especificidad de igual magnitud. Sin embargo, no debe olvidarse que por tratarse de una prueba de tamizaje para decidir quién no requiere antibióticos, lo fundamental es el valor que arroja su sensibilidad.

En nuestro estudio el BMS evidenció una sensibilidad para predecir meningitis bacteriana similar a la de la descripción original, aún en una población donde la cobertura de vacunación anti-neumocócica es, seguramente, muy baja.

A pesar de los resultados obtenidos, se debe recordar que el BMS constituye aún una regla de predicción, por lo que su empleo en la práctica diaria sólo podrá generalizarse cuando se establezca como Regla Clínica de Decisión luego de un estudio clínico controlado que demuestre su eficacia.¹⁸

CONCLUSIÓN

El BMS fue fácil de calcular y permitió identificar adecuadamente a los pacientes con meningitis que no se beneficiarían con el uso de antibióticos.

Agradecimientos

A los Servicios de Laboratorio y Promoción y Protección de la Salud del Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", por su colaboración en la obtención de datos de los pacientes. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Abate H, Apra E, Barros F, et al. Morbimortalidad de las meningitis bacterianas infantiles no neonatales. *Arch Argent Pediatr* 1999;97(5):300.
2. Davenport MC, Del Valle MP, Gallegos P, et al. Meningitis bacteriana: factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(5):405-410.
3. Grimwood K, Anderson P, Anderson V, et al. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects. *Arch Dis Child* 2000;83(2):111-116.
4. Freedman SB, Marrocco A, Pirie J, Dick PT. Predictors of bacterial meningitis in the era after H Influenzae. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(12):1301-1306.
5. Oostenbrink R, Moons KG, Twijnstra MJ, et al. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1195-1198.
6. Jaeger F, Leroy J, Duchenne F, et al. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(6):418-421.
7. Bonsu BK, Harper MB. 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.
8. 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-H influenzae Era. *Pediatrics* 2002;110(4):712-718.
9. Hristeva L, Bowler I, Booy R, et al. Value of cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of meningitis of the newborn. *Arch Dis Child* 1993;69(5):514-517.
10. Sato Y, Ohta Y, Honda Y, et al. Diagnostic value of atypical lymphocytes in cerebrospinal fluid from adults with enteroviral meningitis. *J Neurol* 1998;245:598-602.
11. Dunbar SA, Eason RA, Musher DM, et al. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1998;36:1617-1620.
12. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;105(2):316-319.
13. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277(6):488-494.
14. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006;91(8):647-650.
15. Nigrovic L, Kuppermann N, Macias C, 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.
16. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, et al. Clinical prediction rules: applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313(13):793-799.
17. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina. [Consulta: 2 de febrero de 2009]. Disponible en http://www.msal.gov.ar/htm/site/vacuna_cal2.asp.
18. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using predictions rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144(3): 201-209.