



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer

Eduardo Aznar-Oroval^a, Marina Sánchez-Yepes^{a,*}, Pablo Lorente-Alegre^b, Mari Carmen San Juan-Gadea^c, Blanca Ortiz-Muñoz^a, Pilar Pérez-Ballester^a, Isabel Picón-Roig^b y Joaquín Maíquez-Richart^{a,c}

^a Laboratorio de Diagnóstico Clínico, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Unidad de Hematología y Hemoterapia, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Unidad de Microbiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2009

Aceptado el 6 de agosto de 2009

On-line el 25 de enero de 2010

Palabras claves:

Procalcitonina
Proteína C reactiva
Bacteriemia
Cáncer

RESUMEN

Introducción y objetivo: La bacteriemia es una de las causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad diagnóstica de la procalcitonina (PCT), la interleucina 8 (IL-8), la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR) en la detección de bacteriemia en pacientes con cáncer.

Pacientes y métodos: Se midieron los valores de PCT, IL-8, IL-6 y PCR en 2 grupos de pacientes con cáncer que presentaron fiebre: el grupo con bacteriemia verdadera y el grupo sin bacteriemia.

Resultados: Se estudiaron 79 síndromes febriles en 79 pacientes, 43 hombres y 36 mujeres. Cuarenta y cuatro pacientes pertenecían al grupo de bacteriemia verdadera. Se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PCT, IL-8 e IL-6 ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,002$, respectivamente) entre los pacientes con bacteriemia verdadera y sin bacteriemia. Los resultados de la PCR no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados ($p = 0,23$). El punto de corte para la PCT fue de 0,5 ng/ml y mostró la mejor especificidad (91,4%), con una sensibilidad del 59,1%.

Conclusiones: El marcador de infección que puede aportar más información en el diagnóstico de bacteriemia en pacientes con cáncer es la PCT.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 8, interleukin 6, and c-reactive protein for detecting bacteremia and fungemia in cancer patients

ABSTRACT

Keywords:

Procalcitonin
C-reactive protein
Bacteremia
Cancer

Background and Objective: Bacteremia is one of the most important causes of morbidity and mortality in cancer patients. The aim of this study was to evaluate the diagnostic usefulness of procalcitonin (PCT), interleukin 8 (IL-8), interleukin 6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) in the detection of bacteremia in cancer patients.

Patients and methods: PCT, IL-8, IL-6, and CRP levels were measured in 2 groups of cancer patients who had fever: one group with true bacteremia and another without bacteremia.

Results: Seventy-nine febrile episodes were analyzed in 79 patients, 43 men and 36 women. Forty-four patients were in the true bacteremia group. Significant differences in PCT ($P < 0.001$), IL-8 ($P < 0.001$), and IL-6 ($P = 0.002$) values were found between patients with and without true bacteremia. CRP results were not significantly different between the groups ($P = 0.23$). The cut-off point for PCT was 0.5 ng/mL and this parameter yielded the best specificity at 91.4%, with a sensitivity of 59.1%.

Conclusions: Among the infection markers studied, PCT provided the most information for diagnosing bacteremia in cancer patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La bacteriemia en pacientes con cáncer es una situación de extrema gravedad. La mortalidad alcanza el 32% de los casos y su

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ma.sanchezy@comv.es (M. Sánchez-Yepes).

incidencia en episodios de neutropenia postquimioterapia está próxima al 24%. Los focos más frecuentes de bacteriemia se encuentran en el tracto genitourinario, el tracto respiratorio, las heridas quirúrgicas, el tracto digestivo y los dispositivos intra-vasculares, aunque en un 25% de los casos el foco originario es desconocido^{1,2}.

La etiología de las bacteriemias de adquisición nosocomial muestra un predominio de bacterias grampositivas (65%) sobre gramnegativas (25%), mientras que las bacterias anaerobias estrictas permanecen estables (3%) y los hongos alcanzan en algunas series hasta el 9% de los aislamientos. En las bacteriemias de origen comunitario, el predominio es de gramnegativas, al igual que en las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios (68 y 64%, respectivamente)³⁻⁵.

La detección precoz de una infección bacteriana es de vital importancia en el paciente con cáncer, sobre todo si está recibiendo algún régimen de quimioterapia citotóxica. Es conocido desde hace varias décadas que la intensidad y la duración de la neutropenia es un factor determinante en la aparición de infecciones⁶. Otros factores que contribuyen al desarrollo de procesos infecciosos son la enfermedad tumoral de base, la existencia de comorbilidad asociada, el empleo de procedimientos medicoquirúrgicos invasivos y el progresivo incremento de resistencias bacterianas a los antimicrobianos^{7,8}.

En este sentido, sería de gran utilidad contar con indicadores sensibles y específicos que nos permitieran diferenciar pacientes con bacteriemia de aquellos que no la presentan. Entre los marcadores más utilizados en la práctica clínica se encuentran:

- La procalcitonina (PCT), péptido sintetizado en condiciones normales por las células C de la glándula tiroides y transformado rápidamente en calcitonina, sus niveles en sangre son muy bajos. En las infecciones, la PCT es capaz de sintetizarse en tejidos extratiroides y sus niveles en sangre aumentan, como se demuestra tras la administración intravenosa de endotoxina bacteriana⁹.
- La interleucina 6 (IL-6) y la interleucina (IL-8) son unas de las más importantes citocinas asociadas con la sepsis. Los macrófagos, los monocitos, los linfocitos y las células endoteliales liberan en respuesta a un estímulo inflamatorio¹⁰. La IL-6 es una citocina multifuncional reguladora de las funciones de los linfocitos B y T y de la producción de la proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda¹¹. La IL-8 es una citocina inflamatoria con capacidad de activar los neutrófilos y aumentar su quimiotaxis¹².
- La PCR se sintetiza en los hepatocitos como proteína de fase aguda que aumenta en procesos inflamatorios, infecciones, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares y neoplasias¹³.

El objetivo del presente estudio es evaluar la utilidad diagnóstica de la PCT, la IL-8, la IL-6 y la PCR en la detección de bacteriemia en pacientes con cáncer que presentaron síndrome febril.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo y consecutivo, desde septiembre de 2006 a mayo de 2007, realizado en un hospital monográfico oncológico de 130 camas con una unidad de cuidados intensivos, una unidad de hospitalización a domicilio y una unidad de trasplante de médula ósea de progenitores hematopoyéticos. Todos los pacientes incluidos tenían el diagnóstico de cáncer y se encontraban en diferentes fases evolutivas de su enfermedad. En el momento en que presentaban fiebre (temperatura mayor de 38,5 °C en una ocasión o 38 °C en 2 ocasiones en un período de 12 h), se les

extraía sangre para hemocultivos seriados, hemograma con recuento diferencial leucocitario y determinaciones de bioquímica para estudio de marcadores (PCT, IL-8, IL-6 y PCR). Se definieron 2 grupos de pacientes: con bacteriemia verdadera y sin bacteriemia. La bacteriemia verdadera se interpretó como la presencia de bacterias viables en sangre en uno o más hemocultivos, con excepción de los microorganismos considerados como contaminantes: estafilococos coagulasa negativa, estreptococos del grupo viridans, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp. y *Bacillus* spp., a excepción de si los aislamientos se encontraban en 2 hemocultivos separados en el tiempo obtenidos de punciones distintas de vena periférica o de vena periférica y catéter en un paciente con un cuadro clínico compatible².

La incubación de los hemocultivos se realizó en un sistema automatizado de monitorización continua Bactec-9050[®] (Becton Dickinson). Los aislamientos se identificaron con un sistema Microscan Siemens[®]. El hemograma y el recuento diferencial leucocitario se realizó en un analizador de hematología Cell-Dyn 3700 Abbott[®]. Se definió neutropenia grave cuando la cifra de neutrófilos era inferior a $1 \times 10^9/l$. Las determinaciones de PCT se efectuaron con un ensayo inmunoluminométrico en un analizador Liaison[®] Brahms PCT, DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italia. Se consideró positivo un valor igual o superior a 0,5 ng/ml. La PCR se realizó con un ensayo inmuniturbidimétrico Sentinel, Milan, Italia, en un analizador Architect Ci8200 Abbott[®]. Se consideró positivo un valor superior a 0,5 mg/dl. La IL-8 y la IL-6 se realizaron con un análisis inmunocromatográfico y posterior lectura densitométrica de la banda con el sistema Picoscan Milenia[®]. Se consideró positivo un valor igual o superior de 100 pg/ml para la IL-6 y de 50 pg/ml para la IL-8. Se recogieron los datos demográficos, clínicos y las características microbiológicas más relevantes de cada paciente.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los resultados obtenidos, en el que se expresaron las variables cuantitativas como media o como mediana y rango cuando la distribución no era normal, y las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de medias de variables independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis expresado con un nivel de significación del 95% en las variables de distribución no normal, y la t de Student para aquéllas de distribución normal. El valor diagnóstico de la PCT, la PCR y las citocinas se expresó como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y área bajo la curva ROC. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS, versión 15. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se estudiaron 79 síndromes febriles en 79 pacientes, 43 hombres y 36 mujeres, con una edad media de 58,82 años (rango: 25-88).

Tabla 1

Características de los pacientes en los grupos estudiados

	Total	Bacteriemia verdadera	Sin bacteriemia
Pacientes	79 (100%)	44 (55,7%)	35 (44,3%)
Edad ^a	61 (25-82)	59 (25-82)	62 (27-88)
Hombres	43 (54,4%)	25 (58,1%)	18 (41,9%)
Mujeres	36 (45,6%)	19 (52,8%)	17 (47,2%)
Leucocitos ^{a*}	8,6 (0,1-34,4)	8 (0,1-34,4)	8,6 (0,1-30,7)
PMN ^{a*}	6,8 (0,0-32,0)	6,9 (0,0-32,0)	6,5 (0,0-28,1)

PMN: polimorfonucleares.

*x $10^9/l$.

^amediana.

Cuarenta y cuatro pacientes pertenecían al grupo de bacteriemia verdadera y 35 al grupo sin bacteriemia. Ninguno de los pacientes del grupo sin bacteriemia había recibido tratamiento antibiótico

Tabla 2
Características de los pacientes con bacteriemia verdadera

	n	%
<i>Lugar de adquisición</i>		
Nosocomial	21	47,7
Cuidados sanitarios	20	45,4
Comunitaria	3	6,8
<i>Foco de la bacteriemia</i>		
Primario	12	27,3
Catéter	11	25
Abdomen	7	15,9
Urinario	5	11,4
Pulmón	4	9,1
Herida quirúrgica	3	6,8
Piel y partes blandas	2	4,5
<i>Diagnóstico tumoral</i>		
Digestivos	15	34,1
Urológicos	12	27,3
Mama	8	18,2
Hematológicos	4	9,1
Otorrinolaringológicos	3	6,8
Piel y partes blandas	1	2,3
Ginecológicos	1	2,3
<i>Tipo de tratamiento</i>		
Quimioterapia	20	45,5
Cirugía	14	31,8
Radioterapia	4	9,1
Quimioterapia y radioterapia	4	9,1
Cirugía y radioterapia	2	4,5

Tabla 3
Descripción de los microorganismos

Tipos de microorganismos	n
Bacterias grampositivas	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	4
<i>Streptococcus spp.</i>	2
Estafilococos coagulasa negativa	2
Bacterias gramnegativas	
<i>Escherichia coli</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Klebsiella spp.</i>	6
<i>Enterobacter spp.</i>	2
<i>Citrobacter spp.</i>	2
<i>Vibrio spp.</i>	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1
<i>Salmonella sp.</i>	1
Hongos	
<i>Candida tropicalis</i>	2
<i>Candida parapsilopsis</i>	2
<i>Candida glabrata</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1

Tabla 4
Valores de procalcitonina, interleucina 8, interleucina 6 y proteína C reactiva en los grupos estudiados

	PCT		IL-8		IL-6		PCR	
	Media	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana	Media	Mediana
Bacteriemia verdadera	8,43	0,87	2.568,73	228,5	2.424	222,5	13,55	13,37
Sin bacteriemia	0,5	0,12	128,23	50	153,54	102	11,33	11,49
p	< 0,001		< 0,001		0,002		0,23	

IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

previo en las últimas semanas. Los valores de leucocitos y polimorfonucleares en los distintos grupos de pacientes se muestran en la **tabla 1**. Ocho pacientes con bacteriemia verdadera presentaron neutropenia grave.

La localización topográfica de las neoplasias más frecuentes fueron las de origen digestivo (25,3%), mama (21,5%) y tracto urinario (18,9%), seguidas de órganos hematopoyéticos, ginecológicas, tumores de cabeza y cuello, piel y mucosas entre otras. Las características clínicas del grupo de bacteriemia verdadera se muestran en la **tabla 2**. Los aislamientos de los microorganismos se distribuyeron en gramnegativos (n=32), grampositivos (n=12) y hongos (n=6); bacteriemias polimicrobianas (n=6). La distribución de los microorganismos se muestra en la **tabla 3**.

De los 44 pacientes con bacteriemia verdadera, 43 pacientes presentaron un valor de PCR mayor de 0,5 mg/dl, y 26 pacientes un valor de PCT mayor de 0,5 ng/ml. Todos los pacientes sin bacteriemia presentaron valores de PCR mayores de 0,5 mg/dl, mientras que sólo en 3 pacientes los valores de PCT fueron superiores a 0,5 ng/ml. Los valores de las medianas de la PCT, las PCR y las distintas citocinas estudiadas para ambos grupos se expresan en la **tabla 4**. Se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PCT, IL-8 e IL-6 en los pacientes con bacteriemia verdadera y sin bacteriemia. Sin embargo, la PCR no mostró diferencias entre estos 2 grupos. En el grupo de pacientes con bacteriemia verdadera los neutropénicos presentaron valores de PCT más elevados que los no neutropénicos, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**tabla 5**). Al comparar los valores de PCT entre los distintos grupos de microorganismos tampoco se encontraron diferencias (**tabla 6**).

El valor diagnóstico de los diferentes marcadores estudiados, expresados como sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, se muestran en la **tabla 7**. El punto de corte para la PCT fue de 0,5 ng/ml y mostró la mejor especificidad (91,4%), con una sensibilidad de 59,1%. La PCR mostró una buena sensibilidad (97,7%) y una especificidad nula. Se realizaron las curvas ROC tomando como referencia diagnóstica la bacteriemia verdadera con las siguientes áreas bajo las curvas: PCT (0,74), PCR (0,58), IL-6 (0,7) e IL-8 (0,73) (**fig. 1**).

Tabla 5
Valores de leucocitos, polimorfonucleares y procalcitonina en el grupo de bacteriemia verdadera

	No neutropénicos Mediana	Neutropénicos Mediana	p
n (%)	36 (81,8)	8 (18,2)	
Leucocitos*	10,3 (1,36–34,4)	0,25 (0,01–0,99)	
PMN*	9,48 (1,24–32,0)	0,06 (0,0–0,35)	
PCT	0,69 (0,1–81,34)	8,35 (0,1–43,6)	0,17

PMN: polimorfonucleares; PCT: procalcitonina.

* x 10⁹/l.

Tabla 6
Valores de la procalcitonina según microorganismos

Microorganismos	Media	Mediana	p
Grampositivos	12,33	0,23	NS
Gramnegativos	9,43	1,3	NS
Hongos	0,4	0,2	NS

NS: no significativo.

Tabla 7
Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva

	PCT	IL-8	IL-6	PCR
Sensibilidad	59,1	68,2	79,5	97,7
Especificidad	91,4	65,7	48,6	0
VPP	89,7	71,4	66	55,1
VPN	64	62,2	65,4	0

IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

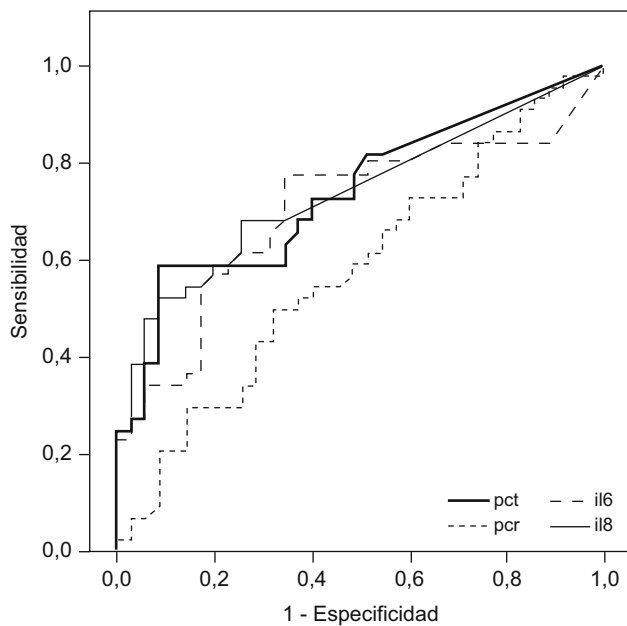


Figura 1. Curvas ROC de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina 6 e interleucina 8.

Discusión

La aparición de fiebre es muy frecuente en los pacientes con cáncer durante el curso evolutivo de su enfermedad y su incidencia es superior al 30%. En la mayor parte de los casos su etiología es infecciosa y, en ocasiones, se convierte en el único signo de infección en pacientes gravemente inmunocomprometidos¹.

Los hemocultivos son el método estándar para detectar bacteriemia. El aislamiento de un microorganismo confiere muchas ventajas, incluyendo la elección y la duración óptima del tratamiento antibiótico. En su rendimiento influyen varias variables y, entre ellas, el volumen de sangre cultivado es una de las más importantes. Asimismo, el tiempo de demora en la obtención de resultados lleva o bien a actitudes expectantes o, en muchos casos, a prescribir tratamientos antimicrobianos empíricos.

En el paciente con cáncer y neutropenia febril, la instauración precoz de tratamiento antibiótico de amplio espectro ha sido clave en la supervivencia. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes ha podido recibir tratamientos antibióticos innecesarios al considerarse que podrían estar desarrollando una infección bacteriana cuando en realidad su fiebre podría deberse a infecciones víricas no documentadas o a causas no infecciosas, como reacciones transfusionales, administración de fármacos antitumorales y fiebre de origen tumoral^{14,15}. Es por esto que resulta de gran interés disponer de marcadores de fácil aplicación en la práctica clínica habitual, que sean capaces de discriminar el origen del episodio febril así como su gravedad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio con la PCR no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados. Esta proteína puede aumentarse en infecciones leves, por lo que no refleja de forma adecuada la gravedad de la infección y, del mismo modo, puede permanecer elevada después de que el proceso infeccioso se haya resuelto¹⁶. Asimismo, el aumento de la PCR no alcanza su nivel máximo hasta las 48 h y su concentración en suero está también relacionada con el grado de daño tisular y la actividad del proceso tumoral. En nuestro estudio, los valores de PCR mostraron una alta sensibilidad (97,7%) y una especificidad nula (0%). Su nulo VPN limita su uso como marcador en el diagnóstico de bacteriemia en el paciente con cáncer.

En la respuesta a un proceso de origen infeccioso, las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante pero, debido a su corta vida media, los niveles en sangre disminuyen con rapidez¹⁷. La IL-6 y la IL-8 muestran en nuestro trabajo unos valores significativamente mayores en los pacientes que tenían bacteriemia respecto de aquellos que no la presentaban. La IL-6 muestra una mayor sensibilidad pero con menor especificidad que la PCT y la IL-8. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Aalto et al¹⁸ en pacientes con infección y fiebre y con los de Bont et al¹⁹ en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia. Asimismo, en el trabajo de Fraunberger et al²⁰, en el que se realiza una única determinación de diferentes marcadores en el momento del inicio de la fiebre en pacientes de cuidados intensivos, se obtiene la mayor sensibilidad y especificidad con la IL-6. A la vista de estos resultados, y teniendo en cuenta las cinéticas de los marcadores, son las interleucinas las primeras en iniciar su ascenso, y alcanzan su pico máximo aproximadamente en 2 h, momento en el que comienza a elevarse la PCT y a decrecer los niveles de IL-6 e IL-8¹⁷. Este aspecto limita el uso de las interleucinas en la práctica clínica, sobre todo en aquellos pacientes que acuden a urgencias con síndromes febriles de varias horas de evolución.

Nuestros resultados muestran que el marcador de infección que aporta más información en el diagnóstico de bacteriemia es la PCT. Sus incrementos se han asociado a infecciones bacterianas, hecho este que no se encuentra en las infecciones virales. Fleischhack et al²¹, en un estudio realizado en pacientes pediátricos neutropénicos con cáncer en los que se valora la PCT como marcador de infección sistémica, encuentran una sensibilidad del 60% con una especificidad del 85%. Los resultados más elevados se obtuvieron en el grupo de bacteriemia por gramnegativos. Para estos autores, la PCT es el mejor marcador que puede predecir la presencia de infección en pacientes pediátricos neutropénicos.

Bernard et al²² confirman estos resultados en pacientes neutropénicos adultos. Los resultados son similares a los nuestros, tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos. Asimismo, Engel et al²³ encuentran que el mejor marcador para predecir la bacteriemia es la PCT. Sin embargo, en 2 metanálisis efectuados tanto en pacientes críticos como ambulatorios, Tang et al²⁴ y Jones et al²⁵ encuentran que la PCT tiene un moderado valor en el diagnóstico de bacteriemia.

La elevación en sangre de la PCT se inicia a partir de las 2 h del estímulo infeccioso y alcanza sus niveles máximos entre las 12 y las 24 h. Esta característica cinética puede suponer una limitación en nuestro estudio, puesto que sólo tenemos una única determinación de PCT. Sin embargo, en un estudio recientemente publicado por Sandri et al²⁶, en pacientes oncohematológicos con síndrome febril y con determinaciones de PCT seriadas, los autores obtienen una sensibilidad del 62,3% y una especificidad del 80,7% con un punto de corte de 0,5 ng/ml.

Para concluir, la alta especificidad (91%), junto con el alto VPP obtenido en nuestro estudio con la PCT, permite que ante la presencia de valores iguales o superiores a 0,5 ng/ml sea posible predecir con cierta seguridad la presencia de bacteriemia e iniciar tratamientos antimicrobianos a la espera de los resultados de los hemocultivos.

No obstante, la baja sensibilidad (59,1%) y el VPN (64%) obtenido obligan a plantear estudios que contemplen la determinación seriada de PCT con la finalidad de conocer su verdadera capacidad diagnóstica y pronóstica, así como al diseño de sistemas que incluyan parámetros clínicos y analíticos^{27,28} que, junto con el desarrollo de las técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos²⁹, permitan conocer en el menor tiempo posible la presencia de bacteriemia en nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo de enfermería del Laboratorio de Urgencias por su inestimable colaboración.

Bibliografía

- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1323–32.
- Loza Fernández de Bobadilla E, Planes Reig A, Rodríguez Creixems M. 2ª Edición.(3a). Hemocultivos 2003. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editores: Cercenado E y Cantón R. [consultado: 4/2009]. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia>.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24174 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309–17.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with haematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1103–10.
- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Bano J, Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111–30.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328–40.
- Fluit AC, van der Bruggen JT, Aarestrup FM, Verhoef J, Jansen WTM. Priorities for antibiotic resistance surveillance in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:410–7.
- Kristinsson KG, Monnet DL. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: Situation and initiatives in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:pii=19043.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin infection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;93:54–8.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74:1–10.
- Rennick D, Hudak S, Yang G, Jacson J. Regulation of hemopoietic cell development by interleukins 4, 5 and 6. *Immunology Research.* 1989;8:215–25.
- Oppenheim JJ, Zachariac CO, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrin" cytokine family. *Annual Review of Immunology.* 1991;9:617–48.
- Torrabadella de Reynoso P, Pérez-Moltó H. La proteína C reactiva en los tiempos de la medicina molecular. *Med Clin.* 2005;125:775–7.
- John WJ, Foon KA, Patchell RA. Paraneoplastic syndromes. En: De Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles & Practice of Oncology.* Philadelphia: Lippincott-Raven publishers; 1997. p. 2397–422.
- Gelfaud JA, Dinarello CA, Wolff SM: Fever, including fever of unknown origin. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD y cols, (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Boston. McGraw-Hill, 1994:81–90. 13ª Edición.
- Marti L, Cervera C, Filalla X, Marin JL, Almela M, Gatell JM, et al. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:146–9.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis: Diagnosis: What is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503–19.
- Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:699–704.
- De Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC, Fidler V, Visser-van Brummen PJ, Kamps WA. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *British Journal of Haematology.* 1999;107:75–80.
- Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Ángel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock.* 2006;26:1:10–2.
- Fleischhack G, Kambeck I, Capic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: Its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000;111:1093–102.
- Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillemin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 914–5.
- Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 1999;31:185–9.
- Tang BMP, Eslik GD, Craig JC, Malean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210–7.
- Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: A meta-analysis. *Ann of Emerg Med.* 2007;50:34–41.
- Sandri MT, Passerini R, Leon ME, Peccatori FA, Zorrino L, Salvatici M, et al. Procalcitonin as a useful marker of infection in hemato-oncological patients with fever. *Anticancer Res.* 2008;28:3061–5.
- Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12:555–60.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:S51–9.
- David BH. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5:193–207.