

Original

Natalia Vicente López¹
Rafael Forés Cachón²
Reyes Iranzo Valero³
Ana Lerma Verdejo²
Elena Muñoz Rubio⁴
Ana Royuela Vicente⁵
Antonio Ramos Martínez⁴

El índice CD64 como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria

¹Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

²Servicio de Hematología. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

³Servicio de Anestesia y Reanimación. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

⁵Unidad de Bioestadística. HU Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Article history

Received: 19 March 2018; Revision Requested: 10 April 2018; Revision Received: 19 April 2018; Accepted: 14 September 2018

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la utilidad del índice CD64 en granulocitos como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria.

Métodos. Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes con fiebre postoperatoria (2^o-21^o día tras la intervención) recogida durante 14 meses. Obtención de muestras sanguíneas durante las primeras 24 horas tras el pico febril para determinar el índice CD64 (ratio de la intensidad de fluorescencia, medido por citometría de flujo, en los granulocitos del paciente respecto a los controles sanos), procalcitonina y proteína C reactiva (PCR).

Resultados. Durante el período de estudio se incluyeron 50 pacientes, 28 pacientes (56%) con infección y 22 pacientes (44%) sin evidencia de infección. La PCR, procalcitonina y el índice CD64 mostraron valores significativamente más elevados en el grupo de pacientes que padecieron infección. El índice CD64 demostró tener una sensibilidad del 88,9%, con una especificidad de 65,2%. El valor predictivo positivo (VPP) fue 75% y el valor predictivo negativo (VPN) de 83,3%, con un área bajo la curva (ABC) de 0,805 (IC 95% 0,68-0,93). La procalcitonina, presentó una sensibilidad de 53,9% y especificidad de 86,4%, con VPN y VPP de 82,4% y 61,3% respectivamente, con ABC de 0,752 (IC 95% 0,61- 0,89). En cuanto a la PCR mostró una sensibilidad del 100%, con especificidad de 4,4% con un área bajo la curva de 0,676 (IC 95% 0,52- 0,83).

Conclusiones. La cuantificación del índice CD64 en pacientes que desarrollan fiebre en el postoperatorio precoz resulta de utilidad para distinguir fenómenos inflamatorios postquirúrgicos de episodios de infección establecida.

Palabras clave: Antígeno CD64, procalcitonina, proteína C reactiva, fiebre, infección de herida quirúrgica

Correspondencia:
Antonio Ramos Martínez.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. HU Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid.
Tfno.: 689 999 333
Email: aramos220@gmail.com

CD64 index as a marker of infection in patients with postoperative fever

ABSTRACT

Objective. To evaluate the utility of the granulocyte CD64 index as a marker of infection in patients with postoperative fever.

Methods. Prospective observational study of a cohort of patients with postoperative fever (2nd-21st day after the intervention) collected during 14 months. Obtaining blood samples during the first 24 hours after the febrile peak to determine the CD64 index (ratio of fluorescence intensity, measured, in the granulocytes of the patient with respect to healthy controls), procalcitonin and C-reactive protein (CRP).

Results. During the study period, 50 patients were included, 28 patients (56%) with infection and 22 patients (44%) without evidence of infection. The PCR, procalcitonin and the CD64 index showed significantly higher values in the group of patients who suffered infection. The CD64 index showed a sensitivity of 88.9%, with a specificity of 65.2%. The positive predictive value (PPV) was 75% and the negative predictive value (NPV) was 83.3%, with an area under the curve (AUC) of 0.805 (95% CI 0.68-0.93). Procalcitonin presented a sensitivity of 53.9% and specificity of 86.4%, with NPV and PPV of 82.4% and 61.3% respectively, with AUC of 0.752 (95% CI 0.61-0.89). Regarding the PCR, it showed a sensitivity of 100%, with specificity of 4.4% with an area under the curve of 0.676 (95% CI 0.52-0.83).

Conclusions. The quantification of the CD64 index in patients who develop fever in the early postoperative period is useful to distinguish post-surgical inflammatory phenomena from episodes of established infection

Keywords: CD64 Antigen, Procalcitonin, C Reactive Protein, Fever, Surgical Wound Infection

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre durante los primeros días tras una intervención quirúrgica es un fenómeno frecuente que puede ser debido tanto a procesos infecciosos como a otras causas como el daño tisular o los fármacos [1-3]. La correcta detección de los pacientes de este segundo grupo podría reducir la administración innecesaria de antimicrobianos durante este período [1].

Entre los marcadores biológicos empleados para identificar a los pacientes con infección tras la cirugía se encuentran el recuento leucocitario, la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina [4]. Este último marcador presenta una mayor valor discriminativo de procesos infecciosos que el resto [5]. No obstante, también puede presentar falsos positivos y falsos negativos por lo que sería conveniente disponer de otros marcadores más sensibles y específicos [6,7].

El receptor CD64 es una glicoproteína de la membrana leucocitaria que participa en varios procesos celulares relacionados con la infección como es la liberación de citoquinas [8]. La molécula CD64, también llamada FC γ receptor I, contiene tres dominios extracelulares a los que se une con alta afinidad la porción FC de las inmunoglobulinas de la clase G [9]. La unión de la Fc de IgG a estos receptores estimula la respuesta celular citotóxica dependiente de anticuerpos, la fagocitosis y el aclaramiento de inmunocomplejos. En condiciones de normalidad, la expresión de CD64 en la superficie de los neutrófilos es muy baja. [10].

En los últimos se ha objetivado que la detección del receptor CD64 en la superficie de los neutrófilos puede ser un marcador fiable de infección bacteriana [1]. Esta técnica sólo requiere unos 30 minutos lo que facilita su empleo en la práctica clínica. En estudios comparativos ha mostrado una mayor sensibilidad y especificidad que la proteína C reactiva y que la procalcitonina [10,11]. Por todo lo anteriormente expuesto, se pretendió evaluar la utilidad de la detección de CD64 en granulocitos como marcador de infección en pacientes con fiebre postoperatoria y realizar una comparación con la proteína C reactiva y la procalcitonina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes, intervenidos entre Noviembre de 2013 y Diciembre de 2014, que presentaron fiebre durante el periodo comprendido entre el 2º y 21º días del postoperatorio. El estudio se realizó en un hospital universitario de Madrid y se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años intervenidos con temperatura axilar igual o mayor de 38°C. Sólo se incluyeron pacientes ingresados por lo que no se consideraron aquellos pacientes que presentaron fiebre tras el alta hospitalaria

En todos los pacientes se realizaron hemocultivos (2 ó 3 según si el paciente era portador o no de válvula cardiaca protésica) durante las primeras 4 horas tras el inicio de la fiebre.

Para cada hemocultivo se obtuvieron 10 ml de sangre que se dividió en 2 fracciones de 5 ml y se introdujeron en 2 frascos de 50 ml cada uno para cultivo de microorganismos aerobios y anaerobios. Se utilizó el sistema automatizado (Bactec NR 730, Becton Dickinson®, New Jersey, USA) y se valoró como positivo en la lectura automática el valor de 35 (punto de corte). El resto de muestras microbiológicas (exudado peritoneal, orina, líquido articular o lavado y aspirado bronquial por broncoscopia) se obtuvieron cuando, además de la fiebre, la sintomatología (disuria, signos inflamatorios locales) las exploraciones complementarias (piuria, aparición de un nuevo infiltrado pulmonar) o los hallazgos quirúrgicos (exudado purulento en cavidad abdominal) indicaban la presencia de una infección como causante de la fiebre. Su momento de obtención fue el más cercano posible a la aparición de la fiebre y se extremaron las medidas de asepsia para evitar la contaminación de la muestra. No se consideraron los cultivos positivos del paciente que se obtuvieron por criterio epidemiológico o que no se acompañaron de una clínica sugestiva de infección. Los criterios utilizados para clasificar los pacientes con infección se han utilizado los criterios de infección nosocomial definidos por los CDC [12].

También se obtuvieron muestras de sangre periférica en las primeras 24 horas después del pico febril (temperatura máxima), determinándose hemograma con recuento leucocitario, proteína C reactiva, procalcitonina y cuantificación de CD64. Se consideraron como resultado positivo una valor de proteína C reactiva superior a 10 mg/dl, de procalcitonina superior a 0,3 mg/ml, respectivamente. Los estudios microbiológicos fueron solicitados por el equipo médico responsable. La cuantificación de CD64 se realizó mediante citometría de flujo (FACScalibur, Becton Dickinson®, New Jersey, USA) en el Laboratorio de Hematología. Se empleó una técnica de cuádruple marcaje CD64-FITC/CD14-PE/CD15-PerCP/CD45-APC midiendo la media de intensidad de fluorescencia del CD64 en la región de granulocitos (CD15+) que se realizó en paralelo con muestras de controles sanos. En cada caso se determinó el ratio o cociente entre la media de la intensidad de fluorescencia de los granulocitos del paciente respecto a los controles sanos. A este valor se le denominó **índice CD64** y se analizó mediante programa informático CellQuest®. Se consideró que este test era positivo cuando el valor del ratio mencionado era superior a 2.

También se recogió la información relativa a hemocultivos, orina y exudado de herida quirúrgica cuyos resultados fueron interpretados por investigadores (médico residente de medicina interna y dos facultativos de la unidad de enfermedades infecciosas) de nuestro centro. Posteriormente y de forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas de los enfermos previamente incluidos, de forma que se consideró como pacientes infectados a todos aquellos cuya presentación clínica, resultados microbiológicos y otras exploraciones complementarias eran sugestivos de una complicación infecciosa.

El estudio fue aprobado por el comité local de ética e investigación clínica. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previamente a la toma de muestras de sangre

periférica. La costes de la determinación de los receptores CD64 se financiaron mediante fondos de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI, RED06/08/001)

Análisis estadístico. Los datos se presentaron con su mediana y rangos intercuartiles. Los subgrupos se compararon mediante paramétrico pruebas (Mann-Whitney U-test). La significación estadística considerada fue de $p < 0,05$. Se crearon curvas ROC para el índice CD64,

procalcitonina, PCR y leucocitos, y se utilizaron para establecer puntos de corte óptimos. También se calculó la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva ROC. Para análisis estadístico se el programa Stata (StataCorp LLC, Texas, USA)

RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 50 pacientes, 28 de ellos (56%) con un proceso infeccioso y 22 pacientes (44%) en los que no se pudo demostrar la existencia de infección. La mediana de presentación de la fiebre en pacientes con infección fue de 9 días (RIQ 1-17 días) y de los pacientes sin infección fue de 5 días (1-9; $p < 0,001$).

Las infecciones que presentaron los pacientes fueron peritonitis postquirúrgica (10 pacientes, 36%), infección urinaria (7 pacientes, 25%), bacteriemia primaria (6 pacientes, 21%), infección de la herida quirúrgica (2 pacientes, 7%), absceso pélvico, artritis y neumonía (un paciente, 4%; respectivamente). Se identificaron 32 especies bacterianas en 27 pacientes en los cultivos obtenidos para determinar la causa de la fiebre (tabla 1). En relación con la cirugía abdominal, en dos casos (13%) la intervención se llevo a cabo de forma urgente. Un paciente paciente con peritonitis postquirúrgica (10%) tuvo que ser reintervenido para nuevo lavado peritoneal y control del foco. El 78% de los aislados correspondieron a bacilos gramnegativos. En 22 casos con cultivos positivos (81%), el resultado microbiológico (especie y sensibilidad antibiótica) había sido informado durante las primeras 72 horas desde su obtención.

Entre los pacientes sin infección hubo un paciente con otro paciente con fiebre tumoral (5%) y otro con fiebre medicamentosa (5%). En los casos restantes la fiebre se atribuyó al procedimiento quirúrgico. Las características demográficas y clínicas de ambos grupos figuran en la tabla 2. La determinación de PCR, procalcitonina y el índice CD64 mostró valores significativamente más elevados en los pacientes que padecieron infección (tabla 2). El valor discriminativo de las tres técnicas queda reflejado en las figuras 1, 2 y 3. El valor del área bajo la curva del ratio CD64 alcanzó el valor más elevado (0,805).

En nuestra muestra el índice CD 64 demostró tener una sensibilidad del 88,9%, con una especificidad de 65,2% con un intervalo de confianza del 95%. El valor predictivo positivo (VPP) fue 75% y el valor predictivo negativo (VPN) 83,3%, con un área bajo la curva de 0,805 (IC 95% 0,68-0,93). En cuanto a la procalcitonina, el rango de normalidad establecido por el laboratorio de nuestro centro

Tabla 1 Microorganismos identificados en 27 pacientes con infección postquirúrgica.

<i>E. coli</i>	10 (31,3%)
<i>Enterococcus</i> spp	6 (18,8%)
<i>Klebsiella</i> spp	4 (12,5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (9,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (9,4%)
<i>Proteus</i> spp	2 (6,3%)
Otros ^a	4 (12,5%)

^aOtros: *Corynebacterium* spp., *Citrobacter freundii*, *Bacteroides fragilis* y *Morganella morganii* (un caso cada uno)

Tabla 2 Diferencias clínicas y analíticas de pacientes con fiebre en el postoperatorio en función de su etiología.

	Infección (n=28)	No infección (n=22)	p
Sexo masculino	16 (66,7)	8 (33,3)	0,144
Edad	58 (50,5-72,5)	58,5 (41-70)	0,469
Cardiopatía	7 (63,6)	4 (36,4)	0,734
Diabetes mellitus	7 (77,8)	2 (22,2)	0,266
Insuficiencia renal	3 (75)	1 (25)	0,621
Insuficiencia hepática	1 (100)	1	0,371
Inmunosupresión	2 (50)	2 (50)	1
Neoplasia activa	9 (56,2)	7 (43,8)	0,981
Tipo de cirugía ^a			0,259
Aparato digestivo	15 (60)	10 (40)	
Traumatológica	1 (16,7)	5 (83,3)	
Ginecológica	3 (50)	3 (50)	
Urológica	3 (75)	1 (25)	
Cardiovascular	4 (66,7)	2 (33,3)	
Torácica	0 (0%)	1 (100)	
Neurocirugía	2 (100)	1 (0)	
Antibioterapia semana previa	5 (100)	0 (0)	0,590
Ingreso en UCI	9 (33%)	4 (17%)	0,339
Temperatura (°C)	38,3 (38-38,5)	38,1 (38-38,3)	0,155
Leucocitos (10 ³ cels/mm ³)	8,3 (6,8-9,6)	8,7 (4,6-10,3)	0,826
PCR (mg/dl)	157 (125-205)	115 (42-153)	0,009
Procalcitonina (mg/dl)	0,4 (0,1-2,1)	0,1 (0-0,2)	<0,001
Albumina (g/dl)	2,9 (2,8-3,2)	3,1 (2,9-3,5)	0,304
CD64 (ratio)	3,13 (2,32-8,29)	1,64 (1,23-2,64)	<0,001
Mortalidad 30 días	1 (100)	0 (0)	1
Mortalidad 90 días	2 (66,7)	1 (33,3)	0,701

Entre paréntesis figura el porcentaje o el rango intercuartílico (en las variables cuantitativas). UCI: unidad de cuidados intensivos. PCR: proteína C reactiva.

^aComparación de todos los tipos de cirugía

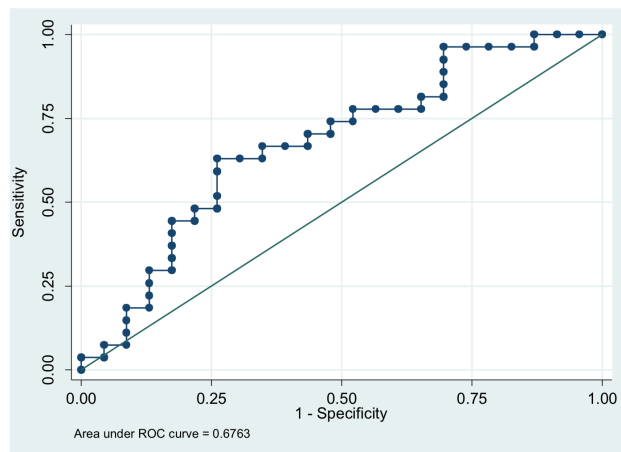


Figura 1 Curva ROC de la proteína C reactiva. Área bajo la curva: 0,676.

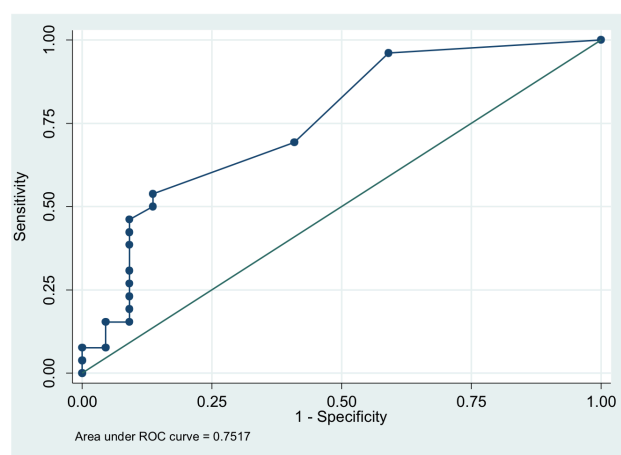


Figura 2 Curva ROC de la procalcitonina. Área bajo la curva: 0,752.

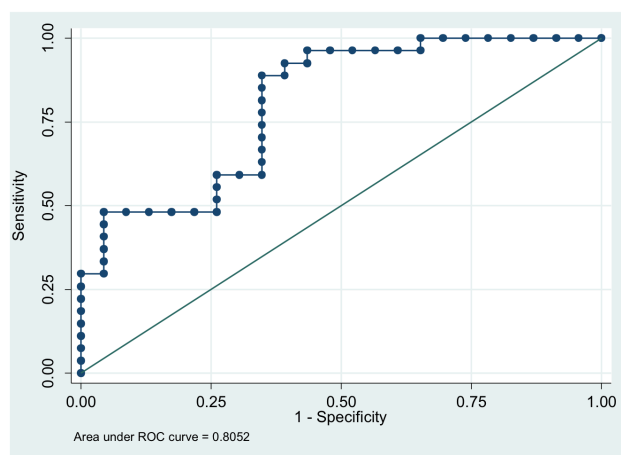


Figura 3 Curva ROC del índice CD64. Área bajo la curva: 0,805.

es entre 0 y 0,2 pg/ml, por lo tanto se consideraron positivos todos aquellos cuya determinación fue igual o superior a 0,3 pg/ml. Así, se demostró que la procalcitonina posee en esta muestra una sensibilidad de 53,9% y especificidad de 86,4%, con VPN y VPP de 82,4% y 61,3% respectivamente, con un área bajo la curva de 0,752 (IC 95% 0,61- 0,89).

Todos los pacientes estudiados presentaron elevación de la proteína C reactiva por encima de 10 mg/dl, lo que en el análisis estadístico traduce una sensibilidad del 100%, con especificidad de 4,4% con un área bajo la curva de 0,676 (IC 95% 0,52- 0,83).

DISCUSIÓN

Los resultados del trabajo presentado confirman que el índice CD64 es una excelente herramienta para diferenciar a los pacientes con infección entre los que desarrollan fiebre durante el postoperatorio [4]. La principal utilidad que puede tener este resultado es coadyuvar a la retirada de antibióticos en pacientes con muy pocas probabilidades de presentar infección lo que redundará en una menor presión antibiótica ambiental favorecedora de la selección de cepas multirresistentes [2, 13].

Como se ha observado en otras series sobre infección postoperatoria, la fiebre de origen no infeccioso suele aparecer de forma más precoz en consonancia con una mayor actividad inflamatoria en momentos más cercanos a la cirugía [14]. Es muy probable que la mayor utilidad del índice CD64 se manifieste en los primeros días del postoperatorio por concentrarse en ellos muchos casos de fiebre por causas ajenas a la infección [14]. En este sentido, este marcador se ha mostrado eficaz para diferenciar casos de infección bacteriana de otros debidos a agudización de una enfermedad inflamatoria autoinmune [14,15].

El índice CD64 ha sido utilizado con éxito en pacientes con sepsis neonatal, en pacientes de urgencias hospitalarias o en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos [11,16,18]. No obstante, el valor discriminativo de esta prueba ha sido superior en nuestros pacientes que en trabajos basados en enfermos críticos o atendidos en la urgencia hospitalaria [19,20].

La proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación guardan menor correlación con la etiología infecciosa de la fiebre que el índice CD64. Conviene destacar que la PCR presenta una elevada sensibilidad pero también su limitada especificidad lo que limita su valor predictivo negativo dado que una gran proporción de pacientes tienen este marcador elevado debido a los fenómenos reparativos tras la cirugía [21]. El índice CD64 te marcador se ha mostrado superior, incluso, que la procalcitonina en nuestros pacientes, como se ha evidenciado en otras experiencias [10,11,22]. Este hecho permitiría recomendar la inclusión de esta técnica en los hospitales de agudos. En cualquier caso, todos los marcadores de inflamación desarrollados hasta la actualidad incluido el ratio de CD64 presentan falsos negativos y falsos positivos [7,23]. El test ideal debería tener una sensibilidad cercana al 100%, lo que permiti-

ría no tratar a ningún paciente que tuviera el test negativo. En su lugar estos marcadores ofrecen una orientación etiológica y una estimación de la evolución del proceso infeccioso [7]. Para mitigar esta limitación proponemos la determinación de varios marcadores de infección y la elaboración de un score con la combinación de varios de ellos específico de pacientes intervenidos, como se ha realizado en pacientes sépticos ingresados en UCI [10]. En este estudio los pacientes que tenían elevación de los tres marcadores [procalcitonina, receptores CD4 y el receptor soluble activador de células mieloides] presentaron una sensibilidad del 100% respecto a la existencia de infección. Un test negativo en los tres permitiría descartar la infección y evitar pautar tratamiento [2,3]. En el caso de la sobre la PCR destacando su sensibilidad pero también su limitada especificidad lo que limita su valor predictivo negativo dado que una gran proporción de pacientes tienen este marcador elevado por los fenómenos reparativos tras la cirugía.

Otras de las características de nuestro trabajo en comparación con otros estudios de fiebre postquirúrgica fue el elevado porcentaje de infecciones, entre los pacientes con fiebre postoperatoria, lo que pudiera relacionarse con la edad más avanzada y la pluripatología de nuestros pacientes que condiciona un mayor riesgo de infecciones nosocomiales [24].

El trabajo presentado presenta importantes limitaciones. En primer lugar, es importante aclarar que la toma de temperatura externa como la obtenida en la axilar menos exacta que la tomada vía rectal u oral al ser tomada en cavidades internas. Este procedimiento, arraigado en nuestros centros de forma tradicional, supone un sesgo debido a las grandes diferencias con las temperatura interna observadas en diversos estudios, lo que supone una dificultad para la adecuada toma de decisiones clínicas [25,26]. En segundo lugar, el reducido número de casos incluidos ha podido limitar la detección de posibles diferencias entre los dos grupos. En tercer lugar, no se pudo asegurar de forma taxativa que alguno de los pacientes considerados como no infectados pudieran haber presentado infección no detectada por los medios clínicos y microbiológicos convencionales. También se debe destacar que la proporción de los distintos tipos de cirugía de este trabajo podría ser diferente en otras instituciones lo que podría reducir la generalizabilidad de los resultados. La cirugía predominante fue la abdominal, que se caracteriza por su mayor contaminación como contaminada y un mayor riesgo de infección nosocomial. Por otra parte, el hecho de haber obtenido una sola determinación del índice CD64 ha impedido conocer la evolución del mismo en pacientes intervenidos. Así mismo, al no incluir pacientes ingresados que presentaron fiebre tras el alta hospitalaria se han podido dejar de analizar casos que podrían haber influido en los resultados del estudio

En resumen, la cuantificación del índice CD64 en pacientes que desarrollan fiebre en el postoperatorio precoz resulta de utilidad en la distinción entre fenómenos inflamatorios postquirúrgicos e infección establecida, presentando una mayor potencia diagnóstica que otros biomarcadores como la procalcitonina, la proteína C reactiva o el recuento leucocitario.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pile JC. Evaluating postoperative fever: a focused approach. *Cleve Clin J Med* 2006 73; Suppl 1:S62-6. PMID: 16570551.
2. Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIHSEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: e1-e22. PMID: 22178010.
3. Erlich JF, Paz Z Postpericardial injury syndrome: an autoimmune phenomenon. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38: 156-8. PMID: 19582596.
4. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4. PMID: 9722037.
5. Frank SM, Kluger MJ, Kunkel SL. Elevated thermostatic setpoint in postoperative patients. *Anesthesiology* 2000; 93:1426-31. PMID: 11149437.
6. Barbić J, Ivić D, Alkhamis T, Drenjancević D, Ivić J, Harsanji-Drenjancević I, et al. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications?. *Coll Antropol* 2013; 37: 195-201. PMID: 23697273.
7. Laifer G, Wasner M, Sendi P, Graber P, Gratzl O, Huber P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 679-81. PMID: 16008624.
8. Davis BH: Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5:193-207. PMID: 15833049.
9. Chen Q, Shi J, Fei A, Wang F, Pan S, Wang W. Neutrophil CD64 expression is a predictor of mortality for patients in the intensive care unit. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7806-13. PMID: 25550820.
10. Gibot S, Béné MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 65-71. PMID: 22538802.
11. Hsu KH, Chan MC, Wang JM, Lin LY, Wu CL. Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology* 2011; 16: 152-60. PMID: 20946336.
12. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1989; 17: 42-3. PMID: 2538096

13. Ramos A, Benitez-Gutierrez L, Asensio A, Ruiz-Antorán B, Folguera C, Sanchez-Romero I, et al. Correction: Antimicrobial stewardship in patients recently transferred to a ward from the ICU. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27: 134-9. PMID: 24940898.
14. Kiragu AW, Zier J, Cornfield DN. Utility of blood cultures in postoperative pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 364-8. PMID: 19325504.
15. Oppegaard O, Skodvin B, Halse AK, Langeland N. CD64 as a potential biomarker in septic arthritis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 278. PMID: 23783182.
16. Gerrits JH, McLaughlin PM, Nienhuis BN, Smit JW, Loeff B. Polymorphic mononuclear neutrophils CD64 index for diagnosis of sepsis in postoperative surgical patients and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 5: 897-905. PMID: 23045384.
17. Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, Li et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:777-81. PMID: 22481422.
18. Reed JL, Strait RT, Kachelmeyer AM, Byczkowski TL, Ho ML, Huppert JS. Biomarkers to distinguish surgical etiologies in females with lower quadrant abdominal pain. *Acad Emerg Med* 2011; 18: 686-91. PMID: 21762231.
19. Gros A, Roussel M, Sauvadet E, Gacouin A, Marqué S, Chimot L, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 445-52. PMID: 22310872.
20. Cid J, García-Pardo G, Aguinaco R, Sánchez R, Llorente A. Neutrophil CD64: diagnostic accuracy and prognostic value in patients presenting to the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 845-5. PMID: 21249409.
21. Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. C-reactive protein is not a useful indicator for infection in surgical intensive care units. *Sao Paulo Med J* 2009; 127: 350-4. PMID: 23697273
22. Fitrolaki DM, Dimitriou H, Kalmanti M, Briassoulis. Neutrophil expression and stress metabolic patterns in early sepsis and severe traumatic brain injury in children. *BMC Pediatr* 2013; 13: 31. PMID: 23452299.
23. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:156-8. PMID: 22420333.
24. Nahum E, Schiller O, Livni G, Bitan S, Ashkenazi S, Dagan O. Procalcitonin level as an aid for the diagnosis of bacterial infections following pediatric cardiac surgery. *J Crit Care* 2012; 27: e11-6. PMID: 23697273. PMID: 23697273.
25. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci* 2002; 16:122-8. PMID: 12000664.
26. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163; 768-77. PMID: 26571241