

Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana

J. Casado Flores^a y A. Blanco Quirós^b

^aServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario del Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. ^bÁrea de Pediatría. Universidad de Valladolid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 69-73)

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido sérico que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas (< 0,5 ng/ml) y se eleva intensamente a las pocas horas de la administración de endotoxina en voluntarios humanos, así como en las infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, shock séptico y meningitis).

La PCT aumenta moderadamente en las infecciones bacterianas localizadas (neumonía y pielonefritis) y no se modifica ni en las infecciones víricas, ni en la colonización bacteriana. El incremento de la PCT aparece en las infecciones bacterianas graves de los recién nacidos, lactantes, niños mayores y adultos, siendo en la actualidad el mejor marcador de infección bacteriana, mejor que la fórmula y recuento leucocitario, interleucinas o proteína C reactiva. Este último puede ser normal en la primera fase de la sepsis grave, y puede incrementarse también en algunas infecciones víricas.

Nosotros hemos comprobado en 54 niños con sepsis grave que los valores plasmáticos de PCT están correlacionados con el número de fármacos vasoactivos empleados para el soporte cardiocirculatorio.

La PCT puede determinarse de manera semicuantitativa en la cabecera del enfermo en cualquier momento y en cualquier hospital sin necesidad de aparatos de medida, utilizando un sencillo test, que permite en menos de 30 min discernir el tipo de infección y la indicación o no de antibioterapia.

Palabras clave:

Procalcitonina. Sepsis. Shock séptico. Meningitis. Infección bacteriana.

PROCALCITONIN. A NEW MARKER FOR BACTERIAL INFECTION

Procalcitonin is a polypeptide present in the plasma of healthy subjects in minimal levels (< 0.5 ng/ml). Serum procalcitonin is markedly increased a few hours after the administration of endotoxin to human volunteers and in invasive bacterial infection (sepsis, septic shock, meningitis).

Procalcitonin is moderately increased in local bacterial infection (pneumonia, pyelonephritis) and is unchanged in viral infections or bacterial colonization. Procalcitonin is increased in serious bacterial infections in neonates, children and adults and is currently the best diagnostic marker of severe bacterial infection, being better than leukocyte, interleukin or C-reactive protein counts. C-reactive protein levels can be normal in severe sepsis and some viral infections. We studied 54 children with sepsis in whom plasma procalcitonin levels showed a positive correlation with the vasoactive drugs necessary to maintain cardiovascular activity. The semiquantitative procalcitonin test is simple and easy to use at the bedside at any time and in any hospital as no instruments are required. Within 30 minutes, the test identifies the type of infection and whether antibiotics are indicated.

Key words:

Procalcitonin. Sepsis. Sepsis shock. Meningitis. Bacterial infection.

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido (116 aminoácidos) idéntico a la prohormona de la calcitonina que se eleva rápidamente en los pacientes con infección bacteriana grave en ausencia de aumento de la hormona calcitonina¹. En humanos sanos los valores séricos de PCT son casi indetectables, ascendiendo muy ligeramente en infecciones víricas.

La infección bacteriana grave, en particular la sepsis y la meningitis bacteriana son enfermedades que precisan la utilización de indicadores sensibles y específicos para iniciar el tratamiento y antibioterapia precoz. Muchas infecciones víricas y otras situaciones que cursan con fiebre, taquicardia, polipnea, leucocitosis y otros signos indicativos de infección, son tratados empíricamente como infección bacteriana sin serlo, al ser esta sintomatología inespecífica. El uso innecesario de antibióticos puede producir resistencias bacteriana, toxicidad y un gasto inútil.

Correspondencia: Dr. J. Casado Flores.

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario del Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. Correo electrónico: jcasadof@line_pro.es

Recibido en agosto de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

Como los síntomas y signos de infección sistémica son en muchos casos inespecíficos de infección bacteriana y en otros no existe sintomatología local que oriente del origen de la fiebre, se utilizan en clínica humana marcadores de laboratorio que ayuden a dilucidar el diagnóstico y la indicación de antibioterapia. Los indicadores de infección más utilizados en la práctica médica son el recuento y la distribución leucocitaria y la concentración de proteína C reactiva (PCR)²⁻⁴. Otras sustancias que se encuentran aumentadas durante la infección (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucinas [IL-1, IL-6, IL-8], interferón gamma) no se utilizan como marcadores de infección al no estar disponibles en la práctica asistencial en la mayoría de los hospitales. Además, tanto las citocinas proinflamatorias como la PCR pueden estar elevadas en algunas infecciones víricas. Por ello, se necesitan marcadores de infección bacteriana más sensible y precoces que el recuento de leucocitos, neutrófilos totales y PCR en sangre.

La función de la PCT se desconoce, tampoco se conoce si es un marcador o un mediador de la infección⁵. Se incrementa rápidamente en plasma, después de la administración intravenosa de endotoxina bacteriana (2 ng/kg) en voluntarios humanos⁶. En este estudio, la PCT apareció en sangre a las 3 h y alcanzó las máximas concentraciones a las 6 h, manteniéndose hasta 24 h, lo cual indica que la liberación *in vivo* de endotoxina se detecta por PCT hasta 24 h después del estímulo infeccioso. Se desconoce qué células producen PCT durante la infección, no se produce en las células del tiroides (los valores de calcitonina permanecen normales cuando los de PCT están elevados), ni tampoco en las células mononucleares sanguíneas⁷.

La PCT se determina mediante un método de inmuno-luminometría necesitándose sólo 20 μ l de plasma, los resultados pueden estar disponibles en 2 h. Recientemente ha aparecido un método que permite determinar la PCT semicuantitativamente (PCT-Q) en la cabecera del enfermo, con sólo 6 gotas de plasma, y estando el resultado disponible en los siguientes minutos (5-20 min).

SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

En los pacientes con sepsis y shock séptico éstos cursan con valores séricos de PCT muy elevados. Esto se ha demostrado en adultos¹, niños^{1,8} y recién nacidos⁹, así como en animales de experimentación¹⁰. Ha podido comprobarse que el incremento de la PCT, mediante la administración exógena de PCT en animales sépticos, aumenta de manera significativa la mortalidad, mientras que la neutralización profiláctica de la PCT con antisuero aumenta la supervivencia¹⁰. Este hallazgo ha permitido especular con la posibilidad de que la PCT sea además de marcador de sepsis, un mediador⁵.

Hatherill et al⁸ comprobaron que los valores de PCT en niños con shock séptico, al ingreso en la UCI pediátrica fueron significativamente más elevadas que en los

pacientes con infección bacteriana localizada. El punto de corte para una óptima predicción de shock séptico fueron concentraciones de PCT superiores a 20 ng/ml y de PCR superiores a 50 mg/ml. Los niños con infección bacteriana localizada presentaron cifras medias de PCT de 2,9 ng/ml y las infecciones víricas 0,3 ng/ml.

Nosotros hemos estudiado los valores de PCT en 54 niños admitidos en nuestra UCI pediátrica con el diagnóstico de sepsis grave, con el objetivo de conocer si sus valores estaban relacionados con la gravedad. Las edades oscilaron entre 2 meses y 14 años ($3,6 \pm 4$ años). Dieciocho de estos pacientes (33%) desarrollaron fracaso multiorgánico y 13 de ellos fallecieron (24%). Se encontró una correlación directa entre los valores plasmáticos de PCT y el número de fármacos vasoactivos empleados para el soporte cardiocirculatorio (dopamina, dobutamina, adrenalina y noradrenalina) ($p = 0,0001$) así como con la intensidad de la gravedad valorada con la puntuación obtenida con el Pediatric Risk Index Mortality Score (PRIMS)¹¹ al ingreso ($p = 0,0035$).

En neonatos la PCT es un marcador con gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, tanto de la sepsis neonatal precoz, como tardía. La sepsis es sobre todo difícil de identificar en recién nacidos, sobre todo en pre-terminos puesto que los síntomas, signos y marcadores de laboratorio son escasos y poco específicos y sensibles. Gendrel et al¹² demostraron que todos los recién nacidos con sepsis bacteriana presentaron en el momento del ingreso concentraciones elevadas de PCT plasmática, mientras que aquellos con infección vírica, colonización bacteriana o distrés respiratorio neonatal tenían valores normales o ligeramente elevados. Chiesa et al^{9,12} encontraron que la sensibilidad y especificidad de la elevación de PCT en sepsis neonatal precoz (0-48 h) fue del 92,6 y 97,5%, respectivamente, y del 100% en la sepsis tardía. Estos autores observaron que durante las primeras 48 h después del nacimiento, de los recién nacidos sanos, los valores de PCT cambian a lo largo de las horas, apareciendo un pico en el primer día de vida, en ausencia de infección¹³. La PCT puede ser también utilizada como marcador de infección nosocomial en cuidados intensivos neonatales, complicación frecuente que cursa con signos vagos e inespecíficos que obligan a ciclos de antibioterapia empírica. Los recién nacidos con infección nosocomial alcanzaron valores de PCT entre 2,0 y 249 ng/ml, mientras que los controles fueron entre 0,08 a 1,0 (sensibilidad y especificidad del 100%) retornando los valores del grupo infectado a la normalidad entre los días 3 y 7 de antibioterapia¹⁴.

En la sepsis y shock séptico de adultos las concentraciones de PCT están también elevadas¹ y son mucho más elevadas en los pacientes con shock que en aquellos sin shock¹⁵. Existe correlación entre la gravedad de la infección y el riesgo de muerte con los valores séricos de PCT al ingreso¹⁶, habiéndose sugerido que su determinación

puede ser útil para el control de la idoneidad de la anti-bioterapia¹⁷. Un estudio realizado en 185 adultos ingresados en la UCI con sospecha de infección ha demostrado que la PCT fue más alta en los pacientes con shock séptico que en aquellos con sepsis grave y éstos tenían PCT el primer día de sospecha más elevada que los pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)¹⁸.

La PCT sérica se eleva de manera precoz, también en los pacientes inmunodeficientes con sepsis, no teniendo la leucopenia influencia sobre la PCT¹⁹. Un estudio realizado en 155 adultos infectados con VIH-1, 102 asintomáticos y 53 con fiebre o sospecha de infección secundaria, encontró que la PCT se elevó intensamente en los pacientes con sepsis bacteriana (en los que descendió rápidamente tras el tratamiento), pero no en aquellos con infecciones secundarias víricas, toxoplasmosis cerebral, infecciones bacterianas localizadas, fúngicas ni en los episodios febriles asociados o no a infecciones²⁰.

MENINGITIS

El diagnóstico de la meningitis bacteriana se realiza mediante el estudio de las características citoquímicas, antigénicas y microbiológicas del líquido cefalorraquídeo (LCR). El tipo de células, cantidad de proteínas y glucosa del LCR así como la identificación de antígenos microbianos en LCR, tienen poca sensibilidad y especificidad. El estudio microbiológico es con frecuencia negativo, al depender la probabilidad de visualizar bacterias en la tinción de Gram del número de microorganismos y la positividad del cultivo, de la antibioterapia previa. El cultivo del LCR y el hemocultivo de muchas meningitis bacterianas es estéril porque hasta un 40% de los pacientes son tratados previamente con antibióticos orales²¹.

La PCT ha demostrado ser un marcador sensible y específico de las meningitis bacterianas, siendo su determinación muy útil para diferenciarlas de las víricas. La PCT media de 23 niños con meningitis bacteriana fue de 61 ng/ml (4,8-335) mientras que en 51 niños con meningitis vírica fue de 0,33 ng/ml (0-1,7)²². La sensibilidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana de concentraciones de PCT superior a 5 ng/l fue del 94% y la especificidad del 100%. Los valores plasmáticos de la PCT descienden de forma rápida con el tratamiento antibiótico. El LCR no contiene PCT²³.

En resumen, la PCT es en la actualidad el mejor marcador de la etiología bacteriana de la meningitis, mejor que el análisis del LCR (proteínas y células), PCR e IL-6 plasmática, y constituye un indicador durante el tratamiento de la eficacia de la antibioterapia.

COMPARACIÓN ENTRE PROCALCITONINA Y OTROS MARCADORES DE INFECCIÓN

La infección produce el estímulo y liberación por monocitos y macrófagos de mediadores inflamatorios, TNF e

interleucinas. Es posible determinar estos mediadores, aunque en la actualidad sólo se realiza en investigación y no en la asistencia habitual. La IL-6 estimula los hepatocitos que liberan PCR al torrente sanguíneo. Para conocer la correlación entre los marcadores clásicos de infección (fiebre, recuento leucocitario, PCR) y PCT con los valores de TNF- α e IL-6 en pacientes sépticos se estudian estas variables en 243 adultos ingresados en UCI. Se encontró que los valores altos de PCT predicen muy bien la elevación de TNF- α e IL-6, moderadamente bien el incremento de PCR y pobremente el recuento leucocitario y la fiebre²⁴.

La PCR es un excelente marcador de infección bacteriana, rápido y fácil de realizar en el cuarto de urgencias. Sus valores iniciales pueden estar bajos en la fase inicial de la infección²⁵ y sus valores pueden estar aumentados en algunos casos de meningitis vírica²⁶. Un estudio reciente realizado en niños ha demostrado que la PCT (valores ≥ 1 $\mu\text{g/l}$), tienen una sensibilidad (83%), especificidad (93%) y valor predictivo positivo mayor que la PCR, IL-6 e interferón alfa para diferenciar entre infección bacteriana y vírica. La PCR elevada (≥ 20 ng/ml) se encontró en el 86 y 26% de las infecciones bacterianas y víricas, respectivamente (infecciones por adenovirus y virus de Epstein-Barr)²⁷. El estudio de Hatherill et al⁸ realizado en 175 niños ingresados en la UCI pediátrica, encontró que la PCT en el momento de la admisión fue un predictor de infección bacteriana mejor que la PCR y el recuento leucocitario. Sin embargo, otro estudio realizado en recién nacidos para comparar la PCT con la IL-8 y la PCR en el diagnóstico precoz de la infección bacteriana, encontró que la combinación de PCR e IL-8 es más fiable que la PCT²⁸. La PCR puede estar elevada en recién nacidos con aspiración meconial e hipoxia perinatal²⁹ mientras que la PCT puede también elevarse en ausencia de infección en el primer día de vida^{9,30}, síndrome de distrés respiratorio y recién nacidos con insuficiencia cardíaca³⁰.

Un estudio diseñado para conocer la utilidad de la PCT y PCR en el diagnóstico y diferenciación precoz de pacientes adultos con SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, encontró que sólo la PCT distingue entre sepsis y sepsis grave, y esto no lo hacen ni la PCR, ni el grado de fiebre¹⁸.

PROCALCITONINA EN OTROS PROCESOS

Los niños con cáncer y neutropenia presentan con frecuencia episodios febriles con escasos o nulos signos inflamatorios y sin focalidad que obligan a poliantibioterapia. Un estudio en 376 episodios de neutropenia febril en niños oncológicos reveló que la PCT se eleva independientemente de la etiología y lugar de la infección, siendo mayor los valores en los pacientes con bacteriemia por gramnegativos, descendiendo rápidamente a valores normales en los casos en los que la antibioterapia fue adecuada³¹. En este estudio existió una correlación positiva entre la PCT y la PCR siendo la elevación de este último mas tardío, 24 h más tarde que la PCT³¹.

La PCT ayuda a diferenciar la pielonefritis de la infección del tracto urinario bajo. En estas la PCT fue baja (0,38 ng/ml \pm 0,19) mientras que en la pielonefritis la PCT fue elevada (5,37 ng/ml \pm 1,9), relacionándose estrechamente sus concentraciones con la intensidad de la lesión renal (sensibilidad 70%, especificidad 83%)³².

La PCT permite diferenciar en el síndrome del distrés respiratorio el de origen infeccioso, del no infeccioso³³.

La PCT se eleva también en los procesos inflamatorios agudos no infecciosos (quemaduras, pancreatitis, politraumatismos), así como en los procesos inflamatorios crónicos y en la detección de las complicaciones quirúrgicas incluida la de los trasplantes hepáticos.

En resumen, la PCT es un nuevo marcador de infección bacteriana, precoz, altamente sensible y específico para el diagnóstico de la infección bacteriana sistémica grave, sepsis y meningitis. La PCT es casi indeterminable en el plasma de los individuos sanos (< 0,5 ng/ml), aumenta levemente en las infecciones víricas o bacterianas localizadas (0,5-2 ng/ml), se eleva de forma moderada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso (quemaduras y politraumatismos) (5-20 ng/ml) y presenta un marcado aumento en las infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, shock séptico, meningitis) en donde alcanza valores entre 10 y 1.000 ng/ml.

La PCT puede determinarse, de manera semicuantitativa, utilizando un sencillo test en la cabecera del enfermo, de cuyos resultados que pueden disponerse 5-20 min más tarde, lo cual ayuda a discernir el tipo de infección y la indicación o no de antibioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
- Säenz-Llorens X, Mc Craken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatric: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497-508.
- Säenz-Llorens X, Lagrutta F. The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 83-87.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
- Braithwaite SS. Procalcitonin. Marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26: 977-978.
- 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: 54-58.
- Monneret C, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-35.
- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner Ch, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-421.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborne JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Inf Dis* 1998; 26: 664-672.
- Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006.
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRIMS) Score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-1116.
- Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francourel Ch, Badonal J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573.
- Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Pro CT and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Pediatr* 1997; 86: 209-212.
- Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
- Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vicent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1998; 27: 498-504.
- Viallon A, Zeni F, Laporte-Simitsidis S, Venet C, Tardy B, Page Y et al. Does serum procalcitonin predict poor outcome in patients admitted from emergency department with sepsis? *Abstr. Intensive Care Med* 1999; 25: S75.
- Marquez M, Castillo JM, Tavares E, Leon C, Lesmes A, Miñano FJ. Plasma procalcitonin IL-6, IL-6rs, TNF, y TNFsr as predictor of antimicrobial therapy in severe sepsis. *Abstr. Intensive Care Med* 1999; 25: S76.
- Brunkhorst FM, Wegscheider K, Foryck ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: S148-S152.
- Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996; 24: 434-436.
- Gérard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997; 35: 41-46.
- Kaplan SL. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious disease*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997; 307-314.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefevre H, Ravilly S et al. Procalcitonine protéine C-reactive et interleukine 6 dans les méningitis bactériennes et virales de l'enfant. *Presse Med* 1998; 27: 1135-1139.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242.
- Oberhoffer M, Rubwurm S, Bredle D, Chatzinicolaou K, Reinhardt K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26: S170-S174.
- Pertola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infection in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1998; 113: 641-646.
- Hansson LO, Axelsson G, Linné T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 625-630.
- Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.

28. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-671.
29. Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J Pediatr* 1982; 101: 438-440.
30. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle SP. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-1212.
31. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: S202-S211.
32. Benador N, Siegrist C-A, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesion in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-1425.
33. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2171-2176.