

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Comportamiento plasmático y clínico del ácido láctico en el trasplante cardíaco



Aníbal M. Arias^{a,*}, Vanina Leyendecker^a, Rodolfo Pizarro^a, Luciano Lucas^a, Norberto Vulcano^a, Ricardo G. Marenchino^b, Santiago del Castillo^a, Arturo M. Cagide^a y Cesar A. Belziti^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 5 de noviembre de 2015; aceptado el 7 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Ácido láctico;
Insuficiencia
cardíaca;
Trasplante cardíaco;
Argentina

Resumen

Introducción: Hay controversia en relación con el ácido láctico luego del trasplante cardíaco. **Objetivo:** Evaluar el patrón plasmático del ácido láctico y su valor pronóstico luego del trasplante cardíaco.

Métodos: Entre el 2011 y el 2014 se incluyeron 127 pacientes luego de cirugía cardíaca, 71 pertenecieron al grupo trasplante y 56 al grupo «control», conformado por pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Se compararon los niveles de ácido láctico antes de la cirugía, al ingreso en la Unidad Coronaria, y a las 6, 12 y 24 h en los 2 grupos. Dentro del grupo trasplante se realizó un análisis uni y bivariado entre niveles de ácido láctico y mortalidad hospitalaria.

Resultados: La media de edad fue de 57 años. Los niveles de ácido láctico fueron significativamente mayores durante y luego de la cirugía cardíaca en los pacientes del grupo trasplante respecto a los pacientes del grupo control ($p < 0.001$), pero no existieron diferencias significativas en los valores antes de la cirugía ($p = 0.143$; comparaciones no ajustadas). En los trasplantados, los niveles de ácido láctico se asociaron de forma significativa a una mayor mortalidad durante la cirugía, al ingreso, y a las 6, 12 y 24 h. El ácido láctico al ingreso fue un predictor de muerte ajustado por volumen minuto postoperatorio ($p = 0.011$), uso de ≥ 2 inotrópicos ($p = 0.033$), glucemia al ingreso ($p = 0.004$), edad ≥ 60 años ($p = 0.015$), tiempo de bomba ($p = 0.027$) y pH ($p = 0.017$).

* Autor para correspondencia. Perón 4190, Buenos Aires C1181 ACH, Argentina. Fax: +5411 4958 2623. Teléfono: +5411 4959 0200 - 5303. Correo electrónico: anibal.arias@hospitalitaliano.org.ar (A.M. Arias).

KEYWORDS

Lactic acid;
Heart failure;
Heart
transplantation;
Argentina

Conclusiones: Los niveles de ácido láctico fueron mayores en los trasplantados y se asociaron a una mayor mortalidad hospitalaria.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Plasmatic pattern and clinical outcomes of lactic acid in heart transplantation

Abstract

Introduction: It is not well established the prognostic value of elevated lactic acid after heart transplantation.

Objective: To evaluate the plasmatic pattern and the prognostic value of elevated lactate after heart transplantation.

Methods: One-hundred and twenty seven patients were included between 2011 and 2014, 71 comprising the transplantation group and 56 the control group, represented by on pump coronary artery by-pass surgery patients. Lactic acid levels were compared between groups before, within and after surgery upon Coronary Care Unit admission, at 6, 12 and 24 h. In addition, in the transplantation group univariate and bivariate analysis were performed between lactic acid levels and in-hospital mortality.

Results: The mean age of the entire cohort was 57 years. Among transplanted patients, lactic acid levels were significantly higher over control group: within the surgery; and after surgery ($P < .001$), but not before surgery ($P = .143$; unadjusted comparisons). In transplanted patients, lactic acid levels were significantly associated with in-hospital mortality during surgery, at admission, and thereafter but not before surgery. Lactic acid at admission was associated with in-hospital mortality after adjustment of postoperative cardiac output ($P = .011$), ≥ 2 inotropic drug support within 24 h ($P = .033$), glycemic level at admission ($P = .004$), age ≥ 60 years ($P = .015$), on pump time ($P = .027$), and pH ($P = .017$).

Conclusions: Acid lactic levels were higher in transplanted patients than in the control group and was associated to higher in-hospital mortality.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La acidosis láctica es una de las formas más comunes de acidosis metabólica en pacientes hospitalizados. La hipoxia tisular se asocia a un incremento del metabolismo anaerobio, con el consiguiente aumento en la producción de ácido láctico. En la mayoría de los pacientes con elevación en los niveles de ácido láctico plasmático hay un aumento en la producción y una reducción en el catabolismo¹.

La elevación de ácido láctico se asoció a un aumento de complicaciones luego de cirugía cardíaca²⁻⁶ y también a un incremento de la mortalidad en pacientes críticos⁷⁻⁹. Su uso para estratificación de riesgo ha sido evaluado en el infarto agudo de miocardio^{10,11} y recientemente un estudio demostró que los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que se internaron con valores más elevados tuvieron mayor mortalidad de forma independiente¹². Si bien los niveles de ácido láctico aumentan luego del trasplante, en la bibliografía hay controversia acerca del significado clínico de este marcador de hipoperfusión tisular¹³⁻¹⁵. El propósito de este estudio fue evaluar el patrón plasmático del ácido láctico y su valor pronóstico luego del trasplante cardíaco.

Métodos

Se incluyeron de forma retrospectiva y consecutiva en nuestra institución 127 pacientes luego de cirugía cardíaca, 71 pertenecieron al grupo trasplante y 56 al grupo «control», conformado por pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) con circulación extracorpórea (CEC). Los pacientes del grupo trasplante se incorporaron en el periodo comprendido entre 2011 y 2014, mientras que los pacientes del grupo CRM se incorporaron en el segundo semestre de 2013.

Se compararon los niveles de ácido láctico antes de la cirugía, durante la cirugía, al ingreso en la Unidad Coronaria (UCO), y a las 6, 12 y 24 h en los 2 grupos. Se recogieron datos clínicos, de laboratorio y hemodinámicos.

En los pacientes del grupo trasplante se colocó un catéter de Swan-Ganz para la monitorización hemodinámica al ingreso en la UCO. Durante las primeras 24-48 h se utilizaron fármacos inotrópicos según el patrón hemodinámico, privilegiando el uso de medicación con efecto betaadrenérgico. El protocolo de inmunosupresión consistió en la administración de micofenolato oral antes del trasplante,

Tabla 1 Características basales de la población global y según el tipo de cirugía

	Global (n = 127)	Trasplante cardíaco (n = 71)	CRM (n = 56)	p
<i>Edad, años</i>	57 ± 14	50 ± 13	65 ± 11	< 0.001
<i>Sexo masculino</i>	99 (78)	52 (73)	47 (84)	0.149
<i>Hipertensión</i>	75 (59)	31 (44)	44 (79)	< 0.001
<i>Diabetes</i>	26 (20)	8 (11)	18 (32)	0.004
<i>Dislipidemia</i>	61 (48)	27 (38)	34 (61)	0.011
<i>Tabaquismo</i>	68 (54)	34 (48)	34 (61)	0.150
<i>Peso, kg</i>	77 ± 15	73 ± 14	81 ± 16	0.003
<i>Altura, m</i>	1.71 ± 0.07	1.69 ± 0.09	1.74 ± 0.05	0.001
<i>Función sistólica preoperatoria</i>				
Normal	32 (25)	0	32 (57)	< 0.001
Leve	12 (9.5)	3 (4)	9 (16)	
Moderada	12 (9.5)	3 (4)	9 (16)	
Severa	71 (56)	65 (92)	6 (11)	
<i>Creatinina, mg/dl</i>	1.04 (0.89-1.27)	1.10 (0.9-1.45)	0.99 (0.84-1.20)	0.047
<i>Tipo de cirugía</i>				
Electiva	36 (29)	7 (10)	29 (53)	< 0.001
Urgencia	72 (58)	51 (72)	21 (38)	
Emergencia	16 (13)	13 (18)	5 (9)	
<i>Tiempo de CEC, min</i>	116 (100-38)	111 (98-130)	123 (103-142)	0.121
<i>Tiempo de isquemia, min</i>		178 (135-232)		
<i>Volumen minuto, L/min</i>	6 (5-7.2)	7 (6-8.3)	5.15 (4.45-5.70)	< 0.001
<i>Índice cardíaco, L/min/sc</i>	3.13 (2.53-3.92)	3.74 (3.16-4.33)	2.53 (2.35-2.78)	< 0.001
<i>pH</i>	7.32 ± 0.08	7.28 ± 0.07	7.38 ± 0.06	< 0.001
<i>Glucemia de ingreso, mg/dl</i>	168 ± 57	198 ± 57	132 ± 28	< 0.001
<i>Glucemia pico^a, mg/dl</i>	220 ± 80	254 ± 84	177 ± 47	< 0.001
<i>Glóbulos blancos/ml</i>	15,000 (11,600-21,000)	20,640 (14,300-23,800)	12,100 (10,500-15,000)	< 0.001

Las variables continuas están expresadas como mediana (rango intercuartílico 25-75) o media ± desviación estándar. Las variables categóricas se reportaron como n (porcentaje).

^a Glucemia pico se refiere al máximo valor de glucemia dentro de las 12 h de ingreso en la UCO.

y basiliximab y metilprednisolona intravenosas 2 h antes de despinzamiento. A las 24-48 h se inició tratamiento con tacrolimus, prednisona y micofenolato por vía oral.

Para la determinación de los niveles de ácido láctico se utilizó un electrodo específico de medición directa, y para ello se requirieron 5-10 ml de sangre arterial periférica.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestra institución.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron descritas como media o mediana de acuerdo con la distribución de la misma. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. La evaluación de la dinámica de los niveles de ácido láctico de acuerdo con el tipo de cirugía se hizo mediante un análisis de la varianza para medidas repetidas, utilizando la variable dependiente (ácido láctico) en escala logarítmica. Se utilizó esta transformación monotónica para obtener una variable de distribución normal.

Se realizó un análisis de regresión logística univariado entre niveles de ácido láctico y mortalidad hospitalaria. Se utilizaron otros modelos de regresión logística bivariados para ajustar por otras covariables de importancia. Para determinar el mejor punto de corte de los niveles de ácido

láctico para predecir dicho evento se seleccionó aquel que tuviese la mayor sensibilidad y especificidad.

Se realizó el análisis estadístico mediante STATA 11.1. Un valor de $p < 0.05$ a 2 colas fue considerado como significativo.

Resultados

Durante el periodo de 2011 a 2014 se realizaron 73 trasplantes cardíacos y 360 cirugías de revascularización miocárdica. En el grupo trasplante se excluyeron 2 pacientes que pasaron a trasplante cardiorenal. En el grupo CRM se incluyeron 56 pacientes. La edad global de los pacientes fue de 57 ± 14 años y un 78% eran varones. Los pacientes del grupo trasplante tuvieron, en relación con los del grupo cirugía coronaria, significativamente menos factores de riesgo coronario, peor función ventricular sistólica preoperatoria del ventrículo izquierdo, mayor creatinina preoperatoria y mayor frecuencia de cirugía de urgencia/emergencia. No existieron diferencias en cuanto al tiempo de CEC (tabla 1). En el postoperatorio, los pacientes del grupo trasplante tuvieron de forma significativa mayor volumen minuto, índice cardíaco, valores de glucemia al ingreso y recuento de glóbulos blancos, y menor pH que los pacientes del grupo control (tabla 1).

Tabla 2 Predictores de muerte hospitalaria en pacientes trasplantados: análisis univariado

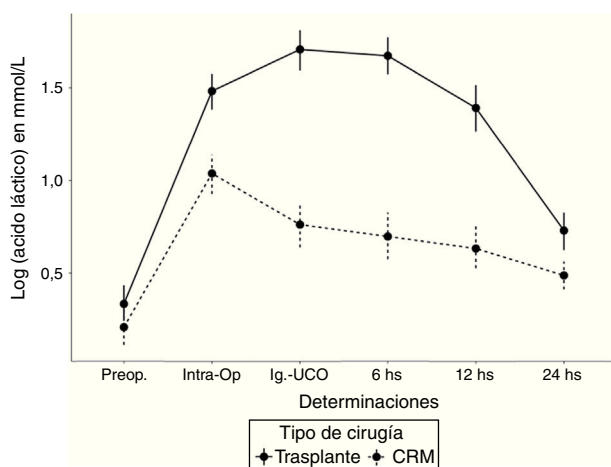
	OR (IC 95%)	p
Edad \geq 60 años	7.53 (1.65-34)	0.009
Volumen minuto, L/m	2.85 (1.42-5.88)	0.003
Índice cardíaco, L/min/sc	5 (1.49-16.66)	0.002
Uso \geq 2 inotrópicos (< 24 h)	6.71 (1.50-41)	0.015
Tiempo de CEC ^a	2.77 (1.24-6.20)	0.013
Ácido láctico durante la cirugía, mmol/L	1.53 (1.08-2.16)	0.015
Ácido láctico de ingreso a UCO, mmol/L	1.48 (1.10-2)	0.010
Ácido láctico a las 6 h, mmol/L	1.37 (1.011-1.87)	0.042
Ácido láctico a las 12 h, mmol/L	1.39 (1.03-1.86)	0.028
Ácido láctico a las 24 h, mmol/L	1.82 (1.08-3)	0.023

El volumen minuto y el índice cardíaco presentaron una relación inversa con el evento. Se expresó por cada 30 min que se prolonga la cirugía.

Los niveles de ácido láctico fueron significativamente mayores durante y luego de la cirugía cardíaca en los pacientes del grupo trasplante respecto a aquellos del grupo control ($p < 0.001$), pero no existieron diferencias significativas en los valores antes de la cirugía ($p = 0.143$), comparaciones no ajustadas (fig. 1).

Dentro del grupo de los pacientes trasplantados, los niveles de ácido láctico se asociaron a mayor mortalidad hospitalaria, durante la cirugía, al ingreso en la UCO, a las 6, 12 y 24 h, pero no los niveles prequirúrgicos ($p = 0.161$) (tabla 2). En el análisis univariado, la edad \geq 60 años, el tiempo de CEC y el uso de \geq 2 inotrópicos dentro de las 24 h se asociaron a una mayor mortalidad hospitalaria de forma directa, mientras que el volumen minuto y el índice cardíaco se asociaron a una mayor mortalidad de forma inversa (tabla 2).

Cuando se analiza el grupo de los pacientes trasplantados se observa que el ácido láctico al ingreso en la UCO fue un predictor de muerte hospitalaria luego del ajuste por volumen minuto postoperatorio (OR 1.63, IC 95% 1.11-2.37,

**Figura 1** Niveles de ácido láctico antes, durante y luego de la cirugía cardíaca.

Los niveles de ácido láctico fueron significativamente mayores en los pacientes del grupo de trasplante respecto a los pacientes del grupo CRM: en el intraoperatorio, al ingreso en la UCO, a las 6, a las 12 y a las 24, pero no existieron diferencias en los valores preoperatorios.

Tabla 3 Ácido láctico al ingreso y mortalidad hospitalaria en pacientes trasplantados: análisis bivariado

	OR (IC 95%)	p
Volumen minuto, L/m	1.63 (1.11-2.37)	0.011
Uso de \geq 2 de inotrópicos (< 24 h)	1.40 (1.02-1.91)	0.033
pH	1.46 (1.07-1.99)	0.017
Glucemia al ingreso, mg/dl	1.72 (1.18-2.50)	0.004
Edad \geq 60 años	1.54 (1.08-2.19)	0.015
Tiempo de CEC prolongado ^a	1.42 (1.04-1.95)	0.027

En la segunda columna se muestra la medida de efecto y el intervalo de confianza del 95% del ácido láctico al ingreso ajustado por las covariables de la primer columna.

^a El tiempo de CEC prolongado fue definido como \geq 130 min, dado que representa el percentil 75 de la distribución de la variable.

$p = 0.011$), uso de \geq 2 inotrópicos dentro de las 24 h (OR 1.40, IC 95% 1.02-1.91, $p = 0.033$), valor de glucemia al ingreso (OR 1.72, IC 95% 1.18-2.50, $p = 0.004$), edad \geq 60 años (OR 1.54, IC 95% 1.08-2.19, $p = 0.015$), tiempo de CEC (OR 1.42, IC 95% 1.04-1.95, $p = 0.027$) y pH (OR 1.46, IC 95% 1.07-1.99, $p = 0.017$) (tabla 3). La mortalidad bruta de la cohorte de los trasplantados fue de 9/71 (12.68%), mientras que en los pacientes que tuvieron niveles de ácido láctico al ingreso en la UCO \geq 7.60 mmol/L fue de 6/21 (28.57%) y la de aquellos con niveles $<$ 7.60 mmol/L fue de 3/50 (6%), $p = 0.009$. Este punto de corte presentó una sensibilidad del 67%, una especificidad del 78%, una likelihood ratio positiva de 3.07 y una likelihood ratio negativa de 0.42 para identificar el evento.

Discusión

Hasta el presente, este es el primer estudio en demostrar de forma comparativa que en los pacientes trasplantados cardíacos respecto a un grupo control conformado por pacientes operados de CRM los niveles de ácido láctico son mayores durante y luego de la cirugía, a pesar de no existir diferencias en los valores previos y en el tiempo de CEC entre ambos grupos. Por otra parte, también evidencia su valor pronóstico¹⁴. Dentro del grupo de los trasplantados cardíacos, aquellos pacientes con mayores niveles durante la

cirugía y luego de la misma presentaron una mayor mortalidad hospitalaria. Incluso los que tuvieron mayores valores al ingreso en la UCO tuvieron una mayor mortalidad luego del ajuste por otras covariables de importancia en el análisis bivariado.

Tan importante como reconocer el patrón plasmático y su valor pronóstico en los pacientes luego del trasplante es establecer el mecanismo causal de aumento del ácido láctico que hasta el momento es motivo de incertidumbre. Los mayores valores de ácido láctico luego de la cirugía en los trasplantados no se explican por el estado de hipoperfusión previa, dado que no hubo diferencias en dichos niveles antes de la cirugía. Dentro del grupo de los trasplantados, el ácido láctico al ingreso en la UCO no se relacionó con el tiempo de isquemia ($p=0.786$) ni con el volumen minuto ($p=0.652$) ni con el número de inotrópicos ($p=0.278$), pero sí se correlacionó de forma directa con el tiempo de CEC ($r=0.44$, $p<0.001$) y con la glucemia al ingreso ($r=0.45$, $p=0.001$). Los pacientes con glucemia al ingreso ≥ 180 mg/dl tuvieron de forma significativa mayores niveles de ácido láctico al ingreso: 6.59 vs. 5.35 mmol/L, $p=0.046$. Estos hallazgos no permiten establecer si la hiperglucemia es causa, consecuencia o si ambos están elevados como parte de un fenómeno en común como podría ser estrés perioperatorio vinculado a «catecolaminas endógenas» o incluso a altas dosis de corticoides. En este tipo de escenario, un estudio mostró que los pacientes postrasplantados con incrementos en los valores de ácido láctico tuvieron hiperglucemias moderadas a severas¹³, y otro estudio reveló que los valores de glucemia fueron mayores en los pacientes que tuvieron elevaciones importantes en comparación a aquellos con elevaciones leves¹⁵. En el contexto de la sepsis hay varios mecanismos que podrían relacionar el aumento de ambos¹⁶⁻¹⁸.

Las implicancias de conocer el comportamiento plasmático y clínicas del ácido láctico no han sido exploradas en este escenario, y en otras entidades los intentos por guiar la terapéutica de los pacientes críticos según los niveles de ácido láctico han mostrado una tendencia a la reducción de la mortalidad¹⁹.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con la naturaleza retrospectiva del diseño y con el escaso tamaño de la muestra. En relación con este último punto y con el rol del ácido láctico como marcador pronóstico, no fue posible evaluar el valor independiente sobre la mortalidad hospitalaria mediante un análisis multivariable. Para intentar comprender con más detalle el mecanismo causal del incremento de este marcador hubiese sido importante correlacionar los niveles de ácido láctico con las presiones de llenado del cateterismo derecho, con los marcadores de función hepática, con el hematocrito y con las dosis de los inotrópicos en lugar del número de estos. Por último, estos resultados no se pueden extrapolar a otras poblaciones con otras características basales, evolutivas y de tratamiento como, por ejemplo, trasplantes combinados, bajo volumen minuto postoperatorio o pacientes con asistencias circulatorias.

Conclusiones

Los niveles de ácido láctico fueron mayores en los trasplantados y se asociaron a una mayor mortalidad hospitalaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1980;92:227.
2. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, et al. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med.* 1996;22:1418-23.
3. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:455-60.
4. Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth.* 2012;26:174-8.
5. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123:1361-6.
6. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum.* 2004;7:E155-9.
7. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 2009;37:2827-39.
8. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524-8.
9. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:970-7.
10. Vermeulen RP, Hoekstra M, Nijsten MW, et al. Clinical correlates of arterial lactate levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at admission: A descriptive study. *Crit Care.* 2010;14:R164.
11. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. Lactate in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction treated with mechanical revascularization: A single-center experience. *Am J Emerg Med.* 2012;30:92-6.
12. Kawase T, Toyofuku M, Higashihara T, et al. Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated

- heart failure patients who entered intensive care unit. *J Cardiol*. 2015;65:164–70.
13. Mohacsia P, Pedrazzina G, Tannera H, et al. Lactic acidosis following heart transplantation: A common phenomenon. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:175–9.
 14. Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, et al. Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: Possible early marker of morbidity and mortality. *Transplant Proc*. 2011;43:2249–50.
 15. Nixon JL, Kfoury AG, McCubrey R, et al. Lactic acidosis after cardiac transplantation: Foe or common innocent bystander? *Transplantation*. 2015;99:1216–9.
 16. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2235–40.
 17. Levy B. Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:315–21.
 18. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: A prospective study. *Lancet*. 2005;365:871–5.
 19. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752–61.