

# Estrategia de reanimación temprana guiada por metas para el manejo del paciente con sepsis

## Early Goal Directed Therapy Strategy for Sepsis Management

Recibido: 03 Febrero 2021 | Aceptado: 11 Mayo 2021

CARLOS ERNESTO LOMBO MORENO<sup>a</sup>

Estudiante de la Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá,  
Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6392-7554>

### RESUMEN

La sepsis y el choque séptico son condiciones asociadas con una alta incidencia y mortalidad. Por lo tanto, la identificación e intervención temprana permite mejorar los desenlaces. El método para desarrollar esta identificación e intervención se ha plasmado en el desarrollo de guías de atención. Dentro de estas guías destaca el concepto de *estrategia de reanimación temprana guiada por metas* (ERTGM), el cual tiene su base operativa en el estudio de Rivers a comienzo de este siglo. Aunque estudios subsecuentes refutan esta estrategia en particular, el concepto de ERTGM persiste en las guías de la campaña “Sobrevivir a la sepsis” y en el actuar clínico actual. A medida que el conocimiento médico ha venido avanzando, se han abandonado la mayoría de las metas estáticas y avanzado en la importancia del inicio temprano de líquidos y antibiótico, la normalización del lactato y la valoración continua del paciente dentro de una atención individualizada del paciente.

### Palabras clave

reanimación guiada por metas; sepsis; choque séptico; lactato; líquidos.

### ABSTRACT

Sepsis and septic shock are associated with high morbidity and mortality outcomes. Therefore, early identification and a proper intervention provide better outcomes. The method to develop the identification and intervention is usually released in guidelines. The Early Goal Directed Therapy (EGDT), which is operative based on River's study in the beginning of this century stands out. Although there have been subsequent studies which disapprove this study, the EGDT concept persists in the Surviving Sepsis guidelines and in the current clinical practice. As the medical knowledge evolve, static measures have been abandoned and other measures as early fluid an antibiotic administration, lactate clearance and a proper and continuous patient assessment has been established.

### Keywords

early goal directed therapy; sepsis; septic shock; lactate; fluids.

<sup>a</sup> Autor de correspondencia: [carloslombom@javeriana.edu.co](mailto:carloslombom@javeriana.edu.co)

*Cómo citar:* Lombo Moreno CE. Estrategia de reanimación temprana guiada por metas para el manejo del paciente con sepsis. Univ. Med. 2021;62(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-3.ertg>

## Introducción

La sepsis es un síndrome caracterizado por anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas, inducido por una infección (1). Para 2017 se había estimado una incidencia mundial de 48,9 millones de casos de sepsis y 11 millones de muertes relacionadas (2). En Colombia, para este mismo año, se estimó una incidencia de 165 casos por cada 100.000 habitantes con 29.292 muertes asociadas. Al compararlo con datos de 1991, se registró una disminución en la incidencia de casos del 35,7 % (IC95 %: 6,1-58,1) y de la mortalidad (62 %; IC95 %: 56-67 %).

La sepsis representa un problema de salud pública, con importantes costos en salud (3), por lo que, como parte de las medidas para enfrentarlo, se han diseñado *estrategias de reanimación dirigida por metas* (ERTGM) para el manejo de estos pacientes. A continuación, se presenta un recorrido histórico de este concepto. Adicionalmente, se amplía la importancia de la medición del lactato, el uso de líquidos intravenosos y el seguimiento de la presión arterial media (PAM) como parte de esta estrategia. Finalmente, se presenta su integración en la campaña de “Sobrevivir a la sepsis” (CSS) (4) y una recomendación para el abordaje inicial de los pacientes sépticos.

## Metodología

Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando los términos MeSH (*Early Goal-Directed Therapy AND Sepsis*). No se utilizó ningún límite de tiempo en la búsqueda. También se incluyeron otros artículos encontrados en las listas de referencias de estos artículos, de acuerdo con criterio del investigador.

## Historia

Para 1990, la atención de la sepsis era fragmentada, no estructurada y con una elevada mortalidad (5). Por tal razón, nace la ERTGM, estudiada

de manera inicial por Emanuel Rivers et al. (6), quienes plantearon que la transición de un paciente con signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a sepsis severa o choque séptico ocurre durante un momento crítico y que el reconocimiento y tratamiento instaurado en este momento provee el máximo beneficio para el paciente. Este periodo de transición es conocido como las *horas doradas*.

Con el objetivo de reconocer y monitorizar la evolución de una persona durante este momento crítico, la evaluación hemodinámica temprana basada en los signos vitales, la presión venosa central (PVC) y el gasto urinario eran parte del estándar de cuidado, a pesar de presentar dificultades para reflejar la perfusión tisular (7,8). Este estándar de cuidado estaba definido operativamente por una PVC entre 8 y 12 mmHg, una PAM  $\geq 65$  mmHg y un gasto urinario  $\geq 0,5$  ml/kg/h. Teniendo en cuenta lo anterior, Rivers et al. realizaron un ensayo clínico entre 1997 y 2000 utilizando como criterios de inclusión de la población la presencia de dos o más criterios de SIRS más una presión arterial sistólica menor a 90 mmHg (a pesar de administración de bolo de cristaloides intravenosos de 20 a 30 cm<sup>3</sup>/kg) o un lactato sérico superior a 4 mmol/l.

Los grupos del estudio se dividían, por un lado, en un grupo control manejado de acuerdo con el estándar de cuidado descrito. Por otro, el grupo experimental, adicional al estándar de cuidado, tenía como meta de reanimación adicional la normalización de la saturación venosa central de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70$  %). En caso de que el grupo de intervención no consiguiera la meta de ScvO<sub>2</sub>, a pesar de tener en metas la PVC y la PAM con manejo con cristaloides y vasopresores, se adicionaban transfusiones para obtener un hematocrito mayor al 30 % y el uso de dobutamina si persistía con una PAM  $< 65$  mmHg.

Además, para disminuir el consumo de oxígeno se planteaba el uso de sedantes y de ventilación mecánica invasiva en estos pacientes. Este estudio planteaba un tiempo mínimo de manejo basado en las metas descritas previamente de 6 horas y posteriormente cada

12 horas por 72 horas (6). Los resultados del estudio de Rivers et al. fueron promisorios, dado que lograron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a 28 días (RR: 0,58; IC95 %: 0,39-0,87) y 60 días (RR: 0,67; IC95 %: 0,46-0,96), incluyendo el subgrupo de pacientes con choque séptico (RR: 0,6; IC95 %: 0,36-0,98). Cabe destacar que también aumentó el tiempo de hospitalización (18,4 vs. 14,6 días;  $p = 0,04$ ), y con este, los costos relacionados.

## Resultados incompatibles

Rápidamente, el estudio de Rivers y otros fue incluido como referencia en el manejo de la sepsis en las guías de la CSS (9). Sin embargo, estudios subsecuentes no evidenciaron los mismos resultados:

El estudio ProCESS (10), realizado entre 2008 y 2013, en 31 hospitales de Estados Unidos utilizó 3 grupos de estudio. Un grupo recibiría tratamiento guiado por las metas del estudio de Rivers et al., aunque sin medir la tensión arterial por la línea arterial y con metas basadas en hemoglobina  $>7,5$  g/dl, en vez de hematocrito. Un segundo grupo sería guiado por las metas de Rivers et al., aun cuando sin la colocación de catéter venoso central desde el ingreso a urgencias (solo si el acceso periférico era insuficiente). Y un tercer grupo estaría basado en el estándar de cuidado. Las decisiones de seguimiento y manejo de este último dependerían de las decisiones del grupo tratante; pero cabe resaltar que todos los hospitales participantes debían seguir los protocolos de la CSS (9,11). Este estudio no evidenció diferencias en mortalidad a 60 días en ninguno de los grupos ( $p = 0,66$ ), aunque sí se evidenció un aumento en el requerimiento de estancia en la unidad de cuidado intensivo (UCI) y de terapia de remplazo renal en el primer grupo. Los autores afirman que una posible causa de esta diferencia de resultados respecto al estudio de Rivers et al. es que, a pesar de tener los mismos criterios de inclusión, se incluyeron pacientes más jóvenes, con menores comorbilidades y con menores concentraciones de lactato sérico y de

ScvO<sub>2</sub>. Además, los grupos atendidos con el estándar de cuidado podían recibir un mejor manejo médico comparado con el grupo control del estudio de Rivers y otros, dada la adherencia a la guía de CSS. Por lo tanto, es posible que la población de este estudio no compartiera el mismo riesgo basal o tratamiento de la población del estudio de Rivers.

El estudio ARISE (12) fue desarrollado entre 2008 y 2014 en 51 hospitales de Australia. A diferencia del estudio ProCESS, los hospitales participantes no tenían protocolos de manejo para sepsis. Se estudiaron 2 grupos utilizando el protocolo de Rivers et al. contra el estándar de cuidado usual. Los investigadores utilizaron los mismos criterios de elegibilidad del estudio de Rivers, aunque requiriendo antibiótico previo a la aleatorización. El estudio no evidenció diferencias en la mortalidad a 90 días (RR: 0,98; IC95 %: 0,8-1,21). Adicionalmente, los investigadores realizaron un estudio inicial previo donde evidenciaron el bajo uso de ScvO<sub>2</sub> de forma rutinaria (13), por lo que consideran poco probable que las conductas del estándar de cuidado de los médicos tratantes haya estado “contaminada” por el estudio inicial de Rivers.

El estudio ProMISe (14), desarrollado entre 2011 y 2014 en 56 hospitales en Inglaterra, utilizó los mismos criterios de inclusión del estudio de Rivers et al., sin encontrar diferencias de mortalidad a 90 días (RR: 1,01; IC95 %: 0,85-1,2). Además, el estudio realizó un análisis de costo-efectividad que evidenció el aumento del costo promedio, aunque sin aumentar los años de vida ajustados por calidad ( $p = 0,85$ ) a 90 días. Los autores evidenciaron, al igual que en el estudio ProCESS, un menor perfil de riesgo basal de la población a estudio asociado con una menor tasa de mortalidad, comparado con el estudio de Rivers et al.

Con los resultados de estos tres estudios se realiza el metanálisis PRISM (15), que no evidenció diferencias en la mortalidad a 90 días (RR: 0,97; IC95 %: 0,82-1,14) entre el protocolo de Rivers y el estándar de manejo. Este hallazgo se mantenía en el análisis de los subgrupos. Adicionalmente, se evidenció un aumento del costo promedio en el grupo tratado

con el protocolo de Rivers et al., con una razón de costo-efectividad menor de 0,25. Por otra parte, al analizar el subgrupo de pacientes enfermos, en el metanálisis, con un nivel de riesgo comparable al de la población de Rivers (con la misma tasa de mortalidad), no se registraron diferencias en la mortalidad. En cuanto a las críticas relacionadas con la mejoría del estándar de cuidado a través del tiempo, el metanálisis no demostró ningún beneficio al analizar el subgrupo de hospitales que tenían un estándar de cuidado menos agresivo. Sin embargo, los autores de este metanálisis consideran que los efectos relacionados con el reconocimiento temprano de la sepsis, el uso temprano de fluidos intravenosos y de agentes intravenosos podrían explicar parte de las diferencias en los resultados.

La respuesta del grupo de Rivers (5) a estos estudios se da en 2016. Ellos consideran que, adicional a las críticas mencionadas, las diferencias metodológicas en cuanto a la inclusión de pacientes de hospitales de tercer nivel o académicos, de donde se esperan mejores desenlaces (16); la diferencia de tiempo entre los estudios, cuando ya habían sido publicadas las guías de CSS de 2008 (11) y 2013 (17), y la alta tasa de exclusión de los pacientes (Rivers: 10,4 %; ProCESS: 65 %; ARISE: 42,7 %, y ProMISE: 55,4 %), interfieren con la validez externa de estos estudios. Por lo tanto, reafirman la validez interna y externa del estudio inicial, y dada la inadecuada definición del estándar de cuidado en los otros tres estudios, dudan de la validez externa de estos.

Por otra parte, la definición actual de sepsis retira el criterio SIRS y la categoría de sepsis severa (1). Entonces, aunque los desenlaces de la población con choque séptico de estos estudios siguen siendo representativos para la actualidad, no es clara la interpretación que se les pueda dar a los desenlaces presentados en la población diagnosticada con la definición previa de sepsis (18).

Aunque han pasado 20 años desde el estudio de Rivers et al., sin lograrse una respuesta categórica a cuál es el mejor modelo de ERTGM, ha continuado la investigación en búsqueda del modelo de ERTGM para el paciente séptico.

## Lactato

Desde los estudios de Weil (19-21), la concentración sérica del lactato se ha utilizado como marcador de la perfusión en pacientes críticamente enfermos (22). Al día de hoy, una persona sana produce 1500 mmol de lactato, metabolizados por el hígado y los riñones (23) hasta mantener una concentración sérica normal <1 meq/l (24). Teniendo en cuenta lo anterior, la concentración de lactato podría estar aumentada por un incremento en su producción o por la disminución en su eliminación. En 1983 (25) se propuso, basándose en el estudio de Orringer et al. (26), que la disminución en la concentración de lactato en los pacientes era un fenómeno que se presentaba bastante rápido y que, por lo tanto, la toma repetida de las cantidades de lactato podría servir como un indicador de la respuesta a la terapia instaurada.

Múltiples estudios observacionales en pacientes con sepsis han evaluado el lactato como un ERTGM a las 6 horas, con resultados prometedores (27). Estos dieron un marco conceptual suficiente para la realización de ensayos clínicos, entre los cuales destaca el estudio de Jansen et al. (28). En este último se llevó a cabo un ensayo clínico utilizando las camas de UCI de 4 hospitales holandeses entre 2006 y 2008, en el que los pacientes con niveles de lactato >3 meq/l se aleatorizaban a 2 grupos. Aproximadamente el 40 % de la población tenía diagnóstico de sepsis o choque séptico. El grupo control recibía el estándar de cuidado de acuerdo con la guía de CSS (9). El grupo experimental fue monitorizado mediante la medición del lactato sérico cada 2 horas con la intención de disminuirlo al menos un 20 % cada 2 horas, asociado al estándar de cuidado.

El estudio de Jansen et al. (28) evidenció que el grupo monitorizado con lactato presentó una menor mortalidad en la UCI (RR: 0,61; IC95 %: 0,43-0,87) e intrahospitalaria (RR: 0,66; IC95 %: 0,45-0,98). Los autores refieren que, aun cuando la monitorización no reduce la mortalidad por sí misma, la combinación de medidas terapéuticas es la causante de la reducción en la mortalidad y que, por lo tanto, la medición seriada del lactato

es útil si se desprenden medidas terapéuticas asociadas. Esto es evidente al ver que los pacientes del grupo experimental presentaban un mayor aporte de cristaloides, comparado con el grupo control (2,697 L vs. 2,194 L;  $p = 0,011$ ).

Cabe aclarar que la interpretación de los cambios en el lactato sérico representa una importante complejidad para el clínico. Como lo plantean Hernández et al. (29), aún no es clara la interacción inter e intracelular del metabolismo del lactato, la interpretación del lactato en contextos en los cuales se acelera el metabolismo de la glucosa, hay disfunción hepática, se administran catecolaminas o no hay evidencia clínica de hipoperfusión.

### Respuesta a líquidos

El uso temprano de líquidos intravenosos es vital para la estabilización de la hipoperfusión inducida por sepsis (4). Por tal razón, la guía de CSS considera pertinente la aproximación inicial del paciente séptico con un bolo de cristaloides de 30 cm<sup>3</sup>/kg en las primeras 3 h (4). Este volumen permite iniciar la reanimación del paciente mientras se obtiene información adicional. Cabe aclarar que la evidencia que respalda esta medida se basa en estudios observacionales (30,31) y que este bolo inicial no indica que el paciente no requerirá aún más líquidos. Previamente, el volumen intravascular y la respuesta a la infusión de líquidos se evaluaba mediante la medición de la PVC y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (32), conductas basadas en la interpretación de la curva de Frank-Starling. De acuerdo con esta interpretación, aumentar la PVC se asociaría con un aumento del gasto cardiaco a través de su efecto sobre la precarga. Sin embargo, dada la interacción de la curva de volumen-presión con factores como las comorbilidades de los pacientes (por ejemplo, hipertensión pulmonar o alteraciones valvulares), la diferencia entre las curvas de presión-volumen según cada tipo de paciente y la mala relación entre estas medidas con el volumen intravascular, el uso de las medidas estáticas

no constituyó desenlaces oportunos, por lo que fueron abandonadas (33,34).

Posteriormente, se avanzó en las medidas dinámicas de respuesta a la infusión de líquidos intravenosos. Esta respuesta se define como el aumento del gasto cardiaco o volumen latido posterior a un reto de fluido (33). De esta manera se distingue quién se beneficia del aporte hídrico, el cual es aproximadamente el 52 % de los pacientes en UCI (35). El umbral y el método para definir una respuesta positiva a fluidos varía de acuerdo con las diferentes pruebas utilizadas. Por ejemplo, el estudio inicial que evalúa la elevación pasiva de piernas utilizó como umbral un aumento del flujo aórtico del 10 % (36) y el estudio que evalúa la respuesta a líquidos en pacientes sépticos bajo ventilación mecánica y bajo el efecto de relajantes musculares tenía como umbral un índice cardiaco mayor al 15 %. La CSS (4) recomienda el uso de la elevación pasiva de piernas con umbral de aumento del gasto cardiaco del 10 %, dada su sensibilidad (85 %) y especificidad (91 %) (37). Aunque existen otras pruebas también descritas, es necesario tener en cuenta que hay contextos clínicos de evidente hipovolemia donde no se requiere el uso de estas pruebas. Además, aunque una prueba negativa no recomendaría la administración de líquidos, una prueba positiva podría ser una respuesta fisiológica y no ser indicación de infundir líquidos. Adicionalmente, el contexto clínico en el que se encuentra el paciente (ventilación mecánica, volúmenes corrientes elevados o presencia de arritmias) y la disponibilidad y experticia del personal tratante influyen en la mejor prueba que se va a realizar (38). Por lo tanto, el manejo de líquidos debe ser individualizado.

### Presión arterial media

La guía de CSS recomienda una TAM  $\geq 65$  mmHg en pacientes con choque séptico con requerimiento de vasopresores (5). Esta recomendación tiene una base fisiológica, dada que la PAM es la presión de conducción hacia los tejidos tisulares. Existen estudios que comparan

una meta de PAM de 65 mmHg vs. 85 mmHg y evidencian que este último se relacionaba con un aumento del índice cardiaco, aunque sin evidenciar mejoría en el gasto urinario, lactato o consumo de oxígeno (39,40). Tampoco hay hallazgos de diferencia en la mortalidad a 28 días entre ambas metas (41), aunque sí un aumento en la incidencia de arritmias (42).

### Campana “Sobrevivir a la sepsis”

La CSS ha venido trabajando en el desarrollo de recomendaciones para el manejo de la sepsis y el choque séptico actualizándose de acuerdo con la disponibilidad de nuevos estudios (43). En 2004 publican su primera guía que incluye un paquete de atención (traducido del inglés *bundle of care*) con metas dirigidas a las primeras 6 horas. Se tenían como metas para pacientes con sepsis severa o choque séptico una PVC entre 8 y 12 mmHg, una PAM  $\geq$  65 mmHg, un gasto urinario  $\geq$  0,5 cm<sup>3</sup>/kg/h y una SvcO<sub>2</sub>  $\geq$  70 %. Además, no recomendaban el lactato como meta de resucitación.

Este paquete de atención fue reevaluado en la versión de 2012, donde plantean unas metas de reanimación a 3 horas y a 6 horas. A las 3 horas se requería la medición del lactato, la administración de antibióticos y la administración del bolo de líquidos. A las 6 horas se tenían las mismas metas de la guía de 2004. Sin embargo, a diferencia de la anterior, sí planteaban la normalización del lactato como meta, aunque sin definir un límite de tiempo. Adicionalmente, retiran el uso de algunos medicamentos (como la proteína C recombinante humana) y metas (como la glucosa entre 70 y 150 mg/dl). A pesar de los beneficios del paquete de 2012, aún persistían ciertas preocupaciones relacionadas con la utilización de la ScvO<sub>2</sub> y la PVC como meta de reanimación (44-46), la administración de grandes volúmenes de cristaloides (47,48) y la administración retrasada de vasopresores (49).

La guía de 2016 (4) presenta como metas para guiar la reanimación la PAM  $\geq$  65 mmHg en pacientes con requerimiento de soporte vasopresor y la normalización del lactato (aunque

sin estar enmarcado en un tiempo definido). Los signos vitales, el gasto urinario y la saturación de oxígeno forman parte de la valoración hemodinámica del paciente, aunque la guía no especifica una meta de resucitación para estos. La actualización del paquete de cuidado publicado en 2018 (50) recomienda acciones que deben iniciarse en la primera hora de atención. Por lo tanto, la guía se desmarca de guías previas, al evitar las recomendaciones ecuménicas de metas de resucitación enmarcadas en un tiempo específico y cambia su enfoque hacia el inicio temprano de acciones específicas y la revaloración de la respuesta a estas acciones de acuerdo con el contexto clínico del paciente. Varios ejemplos de esto son la meta de normalizar el lactato, la evaluación continua del estado hemodinámico y las medidas dinámicas de respuesta a líquidos. Tales medidas invitan a la constante reevaluación del estado clínico del paciente sin límite de tiempo. Estas recomendaciones son el estándar de cuidado en la actualidad.

### Conclusiones

Aunque el estudio inicial de Rivers et al. (6) no demostró la superioridad de su modelo de ERTGM sobre el estándar de cuidado y la monitorización de lactato presenta complejidades respecto a su adecuada interpretación, el concepto de la ERTGM aún sigue vigente y se ha seguido implementando a través de los paquetes de atención publicados por la CSS. Este modelo ya no está basado en metas estáticas puntuales (como la medición de la PVC hasta llevar a un rango), sino en la instauración de medidas terapéuticas tempranas y la revaloración continua de estas acciones. Todavía no es claro el esquema óptimo de hidratación o uso de vasopresores, el rol operativo en la monitorización hemodinámica y el papel de otras posibles metas de manejo; por lo tanto, la valoración y el manejo individualizado y continuo sigue siendo indispensable en el paciente con sepsis. En la figura 1 se presenta una guía para el abordaje del paciente séptico.

**Figura 1.**  
Esquema de reanimación guiado por metas recomendadas. Tenga en cuenta que el algoritmo enmarcado en el cuadro azul a la derecha no está enmarcado para su desarrollo dentro de las primeras 6 horas, sino tan pronto como sea posible



FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, T: temperatura, SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno, PAM: presión arterial media, ScvO<sub>2</sub>: saturación central venosa de oxígeno, Pa-vO<sub>2</sub>: diferencia de presión arteriovenosa de oxígeno.

**Conflicto de intereses**

No se reportan conflictos de intereses.

**Agradecimientos**

Al servicio de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario San Ignacio, por todo el apoyo prestado.

**Referencias**

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality,

1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)

3. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1301-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

5. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Crit Care. 2016 Jul 1;20(1):160. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1288-3>

6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>

7. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. Am J Emerg Med. 1996;14(2):218-25. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(96\)90136-9](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(96)90136-9)

8. Cortez A, Zito J, Lucas CE, Gerrick SJ. mechanism of inappropriate polyuria in septic patients. Arch Surg. 1977;112(4):471-6. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1977.01370040123019>

9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-73. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4>
10. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>
12. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1496-506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
13. Peake SL, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cross A, Delaney A, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation.* 2009;80(7):811-8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.03.008>
14. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
15. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock-A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2223-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701380>
16. Walkey AJ, Wiener RS. Hospital case volume and outcomes among patients hospitalized with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):548-55. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1967OC>
17. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
19. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science.* 1964 Mar 27;143(3613):1457-9. <https://doi.org/10.1126/science.143.3613.1457>
20. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation.* 1970;41:989-1001. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.41.6.989>
21. Peretz DI, McGregor M, Dossetor JB. Lactic acidosis: a clinically significant aspect of shock. *Can Med Assoc J.* 1964;Mar 14;90(11):673-5.
22. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>



23. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15>
24. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25. <https://doi.org/10.1186/cc8888>
25. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11(6):449-51. <https://doi.org/10.1097/00003246-198306000-00012>
26. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. *N Engl J Med*. 1977;297(15):796-9. <https://doi.org/10.1056/nejm197710132971502>
27. Vincent JL, e Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257. <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1403-5>
28. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, 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(6):752-61. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>
29. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-5. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
30. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010; 36(2):222-31. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1738-3>
31. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving sepsis campaign: Association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med*. 2015;43(1):3-12. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000723>
32. Frazee E, Kashani K. Fluid management for critically ill patients: a review of the current state of fluid therapy in the intensive care unit. *Kidney Dis*. 2016;2(2):64-71. <https://doi.org/10.1159/000446265>
33. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest*. 2008;134(1):172-8. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2331>
34. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1984;12(2):107-12. <https://doi.org/10.1097/00003246-198402000-00005>
35. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.2000>
36. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1402-7. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06>
37. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and

- meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1935-1947. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4134-1>
38. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>
39. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2729-32. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00007>
40. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33(4):780-6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000157788.20591.23>
41. Thoofit A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R222. <https://doi.org/10.1186/cc10462>
42. Duvéau A, Augusto JF, Gilet C, Asfar P. SEPSISPAM: Effects of two levels of blood pressure on survival in patients with septic shock. *Resuscitation.* 2011;20:98-104. <https://doi.org/10.1007/s13546-011-0221-7>
43. Barochia AV, Cui X, Eichacker PQ. The surviving sepsis campaign's revised sepsis bundles. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(5):385-93. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0351-3>
44. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-1>
45. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):64-8. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F>
46. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Implementing sepsis bundles. *Ann Transl Med.* 2016;4(17):332. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.60>
47. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care.* 2015;19(1):251. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>
48. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
49. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18(5):532. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0532-y>
50. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>