



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Adherencia a la guía de manejo de sepsis severa y choque séptico en pacientes mayores de 65 años que ingresan a UCI

Maria del Pilar Negret-Delgado^a, Sandra Puentes-Corredor^a, Henry Oliveros^{a,*}, Claudia Marcela Poveda-Henao^b, Paola Andrea Pareja-Navarro^b y Natalia Andrea Boada-Becerra^b

^a Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

^b Fundación Clínica Shaio, Bogotá D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de marzo de 2016

Aceptado el 21 de junio de 2016

Palabras clave:

Choque séptico

Sepsis

Guías de práctica clínica como asunto

Cuidado crítico

Adulto

RESUMEN

Introducción: El uso de guías de reanimación por metas en los pacientes con sepsis severa y choque séptico genera un impacto benéfico en los desenlaces de disfunción orgánica múltiple y de la mortalidad. Sin embargo, en los pacientes mayores de 65 años la adherencia a las guías puede ser menor, por la menor reserva funcional, cardíaca, pulmonar y renal. En el presente estudio comparamos la adherencia a la guía y el cumplimiento de las metas de reanimación por parte del personal de salud en la población mayor y menor de 65 años.

Objetivo: Determinar la adherencia a las guías para el tratamiento de la sepsis severa y choque séptico por parte del personal de salud en el grupo mayor de 65 años comparado con el grupo de pacientes menores de 65 años.

Materiales y métodos: Estudio observacional analítico de corte transversal de los pacientes menores y mayores de 65 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico. Se determinó la frecuencia de adherencia a la guía para cada grupo de edades y se compararon las diferentes metas de reanimación en relación con la adherencia.

Resultados: Excepto por la adherencia de inicio temprano de la antibioticoterapia, las demás metas presentaron una mejor adherencia, en el grupo de pacientes menores de 65 años, cuando se compararon con los pacientes mayores de 65 años. La adherencia para ambos grupos disminuyó progresivamente a medida que se consideraron mayor número de metas.

Conclusiones: Existe una menor adherencia a las guías de reanimación, en el grupo de pacientes mayores de 65 años con sepsis severa y choque séptico, cuando se compara con el grupo de pacientes menores de 65 años.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Universidad de la Sabana. Campus el puente del común, Km 7. Autopista Norte. Chía, Cundinamarca, Colombia.

Correo electrónico: henry.oliveros@unisabana.edu.co (H. Oliveros).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.06.009>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Adherence to guidelines for management of severe sepsis and septic shock in patients over 65 admitted to ICU

A B S T R A C T

Keywords:

Shock, septic
Sepsis
Practice guidelines as topic
Critical care
Adult

Introduction: The use of guidelines for goal-oriented resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock has a positive impact on multiple organ failure and mortality outcomes. However, in patients over 65, adherence to the guidelines may be less stringent because of considerations of lower functional, cardiac, pulmonary and renal reserve. This study compares adherence to the guidelines and compliance with resuscitation goals by the healthcare staff in populations over and under 65 years of age.

Objective: To determine adherence to the guidelines by the healthcare staff in the treatment of severe sepsis and septic shock in the group over 65 years of age, compared with patients under 65.

Materials and methods: Observational, analytical, cross-sectional study of patients under and over 65 years of age admitted to the Intensive Care Unit (ICU) after having been diagnosed with severe sepsis and septic shock. Frequency of adherence to the guidelines was determined and a comparison of the different resuscitation goals in relation to adherence to the guidelines was made.

Results: Except for adherence to early initiation of antibiotic therapy, there was better adherence to the other goals in the patients under 65 when compared to patients over 65. Adherence to the guidelines declined progressively as the number of goals increased.

Conclusions: There was a lower adherence to resuscitation guidelines in the group of patients over 65 with severe sepsis and septic shock when compared with the group of patients under 65.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La población de adultos mayores se ha incrementado debido a una transición demográfica determinada por una disminución en la fertilidad sumada a un aumento en la expectativa de vida¹.

A pesar que los adultos mayores constituyen solo una quinta parte de la población general, representan dos tercios de los pacientes ingresados en el hospital con diagnóstico de sepsis². La incidencia de sepsis grave es mucho mayor en el adulto mayor que en pacientes jóvenes, y esta diferencia aumenta principalmente en el grupo de edad de 75-79 años; la incidencia de sepsis entre los mayores de 65 años es casi 13 veces mayor que en pacientes más jóvenes (26,2 casos por 1.000 habitantes)³. Los estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de la sepsis suelen excluir los sujetos con múltiples comorbilidades o los grupos de edad avanzada. Sin embargo, frente al aumento en la expectativa de vida en el adulto mayor, este subgrupo de la población será admitido con más frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su manejo plantea un serio desafío para los intensivistas².

Las guías de práctica clínica para el tratamiento de la sepsis publicadas en los últimos años proveen una serie de recomendaciones cuya aplicación ha mostrado tener un impacto positivo en los desenlaces de los pacientes sépticos⁴⁻⁶. Por otra parte, se ha documentado que la falta de adherencia a las guías conduce a obtener peores desenlaces³. Actualmente no se cuenta con información detallada acerca de la adherencia a estas guías en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años, por lo cual nosotros exploramos la adherencia a las guías de

reanimación para el tratamiento de la sepsis severa y choque séptico y las diferencias en adherencia por parte del personal de salud en el grupo mayor de 65 años comparado con el grupo de pacientes menores de 65 años.

Métodos

Después de recibir la aprobación del comité de ética institucional de la Clínica Shaio, fueron consultados los registros electrónicos en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2014 para identificar todos los pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico que hubiesen ingresado a la UCI de acuerdo a los criterios de la American College of Chest Physicians (ACP) y la Society of Crit Care Med (SCCM). Durante el periodo de estudio se identificaron 463 pacientes mayores de 65 años y 523 menores de 65 años; de manera aleatoria en cada uno de los grupos se escogieron 200 pacientes mediante la generación de números aleatorios en una hoja de Excel, de acuerdo a los números de historia clínica para cada uno de los grupos. Los pacientes con información incompleta o con criterios de exclusión se reemplazaban sistemáticamente por el siguiente paciente en la lista que cumpliese con los criterios de inclusión.

El tamaño de la muestra fue calculado para determinar un porcentaje de adherencia alrededor del 60% de acuerdo a estudios previos⁷, planteándose unas diferencias del 20% entre los 2 grupos etarios y un poder del 80%, requiriéndose 200 pacientes para cada grupo.

Tabla 1 – Características generales de la población

| | Todos n = 402 | < 65 años n = 199 | ≥ 65 años n = 203 | p |
|---|------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Edad | | | | |
| Media (DE) | 65,62 (16,20) | 52,52 (11,67) | 78,47 (7,25) | 0,001 |
| RIQ | 56-79 | 47-61 | 73-84 | |
| APACHE II | | | | |
| Media (DE) | 13,81 (6,07) | 12,41 (5,69) | 15,20 (6,14) | 0,001 |
| RIQ | 10-17 | 8-16 | 11-18 | |
| Género | | | | |
| Masculino, n (%) | 195 (48,5) | 95 (47,8) | 100 (49,2) | 0,76 |
| Femenino, n (%) | 207 (51,5) | 104 (52,2) | 103 (50,8) | |
| Origen de la sepsis | | | | |
| Piel o tejidos blandos, n (%) | 38 (9,4) | 20 (10) | 18 (8,8) | 0,001 |
| Urinaria, n (%) | 93 (23,1) | 36 (18) | 57 (28) | |
| Abdominal, n (%) | 94 (23,4) | 52 (26,1) | 42 (20,7) | |
| Respiratorio, n (%) | 135 (33,6) | 55 (27,6) | 80 (39,4) | |
| SNC, n (%) | 19 (4,7) | 16 (8) | 3 (1,5) | |
| Asociada a dispositivos vasculares, n (%) | 12 (3) | 11 (5,5) | 1 (0,5) | |
| Bacteriemia, n (%) | 11 (2,7) | 9 (4,5) | 2 (1) | |
| Comorbilidades | | | | |
| HTA, n (%) | 261 (64,9) | 91 (45,7) | 170 (83,7) | 0,001 |
| Diabetes, n (%) | 29 (7,2) | 21 (10,5) | 8 (3,9) | |
| Enfermedad coronaria, n (%) | 17 (4,2) | 10 (5) | 7 (3,4) | |
| EPOC, n (%) | 10 (2,5) | 6 (3) | 4 (2) | |
| ICC, n (%) | 18 (4,5) | 15 (7,5) | 3 (1,5) | |
| ERC, n (%) | 46 (11,4) | 39 (19,6) | 7 (3,4) | |
| Ninguna, n (%) | 21 (5,2) | 17 (8,5) | 4 (2) | |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial sistémica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; RIQ: rango intercuartílico; SNC: sistema nervioso central.

Fuente: autores.

Se registraron los datos demográficos edad, género, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)⁸, origen de la sepsis y comorbilidades; adicionalmente, el cumplimiento de las metas de reanimación (en las primeras 3 h, medición del nivel de lactato, toma de hemocultivos antes del inicio de antibiótico, administración de antibióticos de amplio espectro, administración de 30 ml/kg de cristaloides para hipotensión o lactato > 4 mmol/l, y en las primeras 6 h, presión arterial media > 65 mmHg, administración de vaso-presores, si hipotensión persistente, presión venosa central > 8 mm/Hg, saturación venosa central de oxígeno > 70%, gasto urinario > 0,5 cc/kg/h)^{5,9-11}.

El análisis de las variables consignadas se realizó mediante el paquete estadístico STATA 12.0, obteniéndose las diferentes frecuencias para las variables categóricas y nominales, mientras que para las variables continuas se determinaron las medidas de tendencia central y de dispersión. Una vez se determinó la adherencia a la guía de sepsis en cada uno de los grupos etarios se procedió a contrastar las frecuencias obtenidas en cada uno de los grupos con una prueba de diferencia entre proporciones con un nivel de significancia del 0,05 y un poder del 80%.

Resultados

Un total de 402 pacientes fueron incluidos. El grado de severidad evaluado mediante la escala APACHE II mostró una

puntuación promedio de 12 vs. 15 ($p < 0,001$) en menores de 65 años comparado con los mayores, respectivamente. Con respecto al origen de la sepsis para ambos grupos la mayor proporción fue de origen respiratorio (33,6%). En segundo lugar, en el grupo de mayores de 65 años predominó la sepsis de origen urinario (28%), mientras que en el grupo de menores de 65 años fue la sepsis de origen abdominal la que ocupó este puesto (26,1%). Como era de esperarse, las comorbilidades fueron más frecuentes en el grupo de mayor edad (98% vs. 91%), y al discriminar de manera individual cada patología, la hipertensión arterial tuvo una proporción más alta en ambos grupos y no hubo diferencia por distribución de género (**tabla 1**).

Cuando se aplicó como criterio de adherencia a la guía, el cumplimiento de todas las 9 metas, se encontró una adherencia tan baja como del 10% para los pacientes menores de 65 años y del 10,8% para los mayores de 65 años ($p = 0,757$), esto principalmente debido a que la meta de inicio de antibioticoterapia en la primera hora fue la de más baja adherencia; el resto de las 8 restantes metas tuvieron un mayor porcentaje de adherencia, como se puede apreciar en la **tabla 2**.

Sin embargo, el cumplimiento del inicio de antibioticoterapia de amplio espectro mostró una mayor adherencia en el grupo de mayores de 65 años comparado con el grupo de menores de 65 años (43% vs. 25%) respectivamente ($p < 0,001$), mientras que la segunda meta con menor cumplimiento para ambos grupos fue la obtención de una saturación venosa de oxígeno mayor o igual a 70% en las primeras 6 h y se observó una adherencia inferior en el grupo de mayores de 65 años

Tabla 2 – Adherencia a las metas de reanimación por parte del personal de salud de UCI por grupo etario de pacientes

| Cumplimiento de metas | < 65 años n = 199 | > = 65 años n = 203 | p |
|--|----------------------|------------------------|-------|
| Medición lactato | | | |
| Sí, n (%) | 180 (92) | 149 (73) | 0,001 |
| Obtención de cultivos | | | |
| Sí, n (%) | 172 (88) | 159 (79) | 0,021 |
| Inicio antibiótico primera hora | | | |
| Sí, n (%) | 50 (25) | 88 (45) | 0,001 |
| Administración de 30 cc/kg | | | |
| Sí, n (%) | 196 (98) | 189 (93) | 0,007 |
| Vasopresores PAM > 65 mmHg | | | |
| Sí, n (%) | 197 (99) | 193 (95) | 0,021 |
| PVC | | | |
| Sí, n (%) | 144 (72) | 123 (61) | 0,012 |
| Saturación | | | |
| Sí, n (%) | 126 (63) | 192 (45) | 0,001 |
| Fuente: autores. | | | |

(45,3% vs. 63,3%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en concordancia con el menor uso de métodos de monitoría invasiva y la menor administración de hemoderivados y agentes inotrópicos en este grupo poblacional.

Respecto al número de metas cumplidas y su adherencia, como podemos observar en la figura 1, a medida que se disminuyen el número de metas por cumplir se evidencia un incremento en la adherencia, alcanzando un porcentaje del 95,9% en el grupo de menores de 65 años y del 93,1% en grupo de mayores de 65 años con el cumplimiento de 3 metas ($p = 0,083$). Para la adherencia entre 4 y 8 metas se vio diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$), siendo menor en el grupo de mayores de 65 años.

Discusión

Muchas de las estrategias utilizadas para el tratamiento temprano de la sepsis y choque séptico en los pacientes adultos mayores de 65 años se ven limitadas por el temor a las complicaciones que las terapias podrían generar, al implementarlas en pacientes con una menor reserva cardiovascular, pulmonar y renal, lo que conduce a sospechar que la adherencia a estos protocolos pueda ser menor en esta población.

Por otra parte, aproximadamente el 33% de los pacientes ancianos de la UCI dados de alta de los centros de atención especializada reingresan, y del 25 al 65% mueren dentro de los siguientes 6 meses^{12,13}. Luego, la menor expectativa de sobrevida también podría influir en la adherencia a las guías por parte del personal médico.

En nuestro estudio, los pacientes mayores de 65 años contaban con al menos una patología concomitante asociada al diagnóstico de sepsis y choque séptico en un porcentaje significativamente mayor frente a los menores de 65 años, lo cual puede explicar también la limitante en la agresividad de las medidas terapéuticas instauradas para su manejo en este

grupo, ya que se asume de antemano un peor resultado y pronóstico a corto y medio plazo. Hallazgos ya descritos en los estudios de Lemay et al.¹⁴ y de Carbajal-Guerrero et al.¹⁵.

Nosotros encontramos una mayor adherencia en el inicio del antibiótico en el grupo de pacientes mayores de 65 años, y esta diferencia en adherencia coincide con un mayor número de infecciones de origen urinario y respiratorio en la población mayor de 65 años, hallazgo que pudiese estar relacionado con una mayor prontitud en la identificación de la sepsis dada su expresión clínica más florida y patognomónica, en comparación con otros focos infecciosos, lo cual podría explicar el retraso en el inicio del antibiótico en el grupo de menores de 65 años.

A pesar de que la adherencia por parte del personal de salud a las guías de reanimación en sepsis ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad y que a través de los años se ha visto una reducción del porcentaje de no cumplimiento de metas en diferentes estudios, llama la atención que en nuestra observación la adherencia a las guías por parte del personal de salud de la unidad de cuidados intensivos se hizo menor en ambos grupos indistintamente de la edad cuanto más metas se tomaban en cuenta, llegando a un porcentaje de cumplimiento cercano al 10%, comparado con un 73% del estudio realizado por Miller et al.¹⁶ y el 58% del estudio de Mikkelson et al.¹⁷, lo que indica que aún falta una implementación de estrategias dirigidas a estandarizar protocolos y medidas terapéuticas con el objetivo de optimizar el cumplimiento de estas metas. De la misma manera surge la inquietud acerca de la dificultad en trasladar los conocimientos a la práctica en el reconocimiento temprano de esta patología, como se demostró en el estudio de Quintero et al.¹⁸, que encontraron resultados similares a los nuestros, incluso peores, donde ningún paciente de su estudio cumplió más de 8 metas.

Específicamente para la adherencia por el personal de salud de la UCI a la meta de inicio de antibioticoterapia en la primera hora de reconocimiento de la sepsis, desafortunadamente también encontramos que, comparado con otros estudios¹⁹, en nuestra población sigue siendo inferior al 50% en ambos grupos.

Conclusiones

A pesar de que se ha demostrado ampliamente un resultado favorable en cuanto a la reducción de la mortalidad en los pacientes con sepsis severa y choque séptico con la implementación de la guía de tratamiento por metas^{20,21}, existe aún una adherencia baja por parte del personal de salud de la UCI a la misma y, por tanto, un cumplimiento reducido de las metas de reanimación tanto en los pacientes mayores como en los menores de 65 años ingresados a la UCI.

Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la adherencia por parte del personal de salud de la UCI a la guía de tratamiento de la sepsis, siendo esta menor en el grupo de mayores de 65 años, lo cual puede estar relacionado con una concepción previa de desenlaces desfavorables y con complicaciones asociadas a los procedimientos invasivos para monitoría y tratamiento debido a su baja reserva funcional, esto sumado a un mayor número de comorbilidades, impactando negativamente en el inicio oportuno del

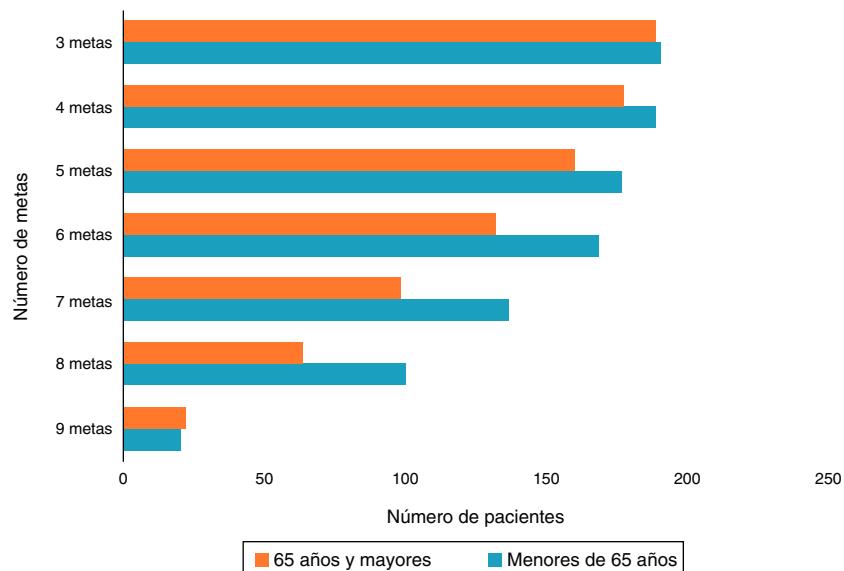


Figura 1 – Adherencia a guía de sepsis según número de metas cumplidas.

Fuente: autores.

tratamiento del choque séptico y la sepsis severa en la población anciana.

Pese a que una de las medidas con mayor impacto, en los desenlaces de los pacientes con sepsis, es el inicio de antibiótico de amplio espectro durante la primera hora posterior al diagnóstico, la adherencia a esta medida y el cumplimiento de la meta aún es inferior al 50% en ambos grupos etarios.

Es necesario optimizar las medidas encaminadas al reconocimiento temprano e instauración oportuna y adecuada de protocolos estrictos de manejo de la sepsis en todos los grupos poblacionales, independientemente de la edad y de las comorbilidades asociadas.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care*. 2009;13:R45.
- Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. *World J Crit Care Med*. 2012;1:23–30.
- Starr ME, Saito H. Sepsis in old age: Review of human and animal studies. *Aging Dis*. 2014;5:126–36.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858–73.
- 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;36:296–327.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18:R42.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:536–55.
- Dellinger RP, Levy MM, 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;41:580–637.
- Spoelstra-de Man AM, Girbes AR. Comment on “Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008” by Dellinger et al. *Intensive Care Med*. 2008;34:1160–2, author reply 3–4.

12. Baldwin MR, Narain WR, Wunsch H, Schluger NW, Cooke JT, Maurer MS, et al. A prognostic model for 6-month mortality in elderly survivors of critical illness. *Chest.* 2013;143:910–9.
13. Oliveros Rodriguez H, Martinez Pacheco F, Lobelo Garcia R, Sanrich D. Factores de riesgo determinantes de mortalidad postoperatoria en UCI, en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo. *Rev Colomb Anestesiol.* 2005;33:17–23.
14. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci.* 2014;347:282–8.
15. Carballo-Guerrero J, Cayuela-Dominguez A, Fernandez-Garcia E, Aldabó-Pallás T, Márquez-Vácaro JA, Ortiz-Leyba C, et al. Epidemiology and long-term outcome of sepsis in elderly patients. *Med Intensiva.* 2014;38:21–32.
16. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:77–82.
17. Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM, et al. Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED. *Chest.* 2010;138:551–8.
18. Quintero RA, Martinez CA, Gamba JD, Ortiz I, Jaimes F. Adherence to international guidelines on early management in severe sepsis and septic shock. *Biomedica.* 2012;32:449–56.
19. Heppner HJ, Singler K, Kwetkat A, Popp S, Esslinger AS, Bahrmann P, et al. Do clinical guidelines improve management of sepsis in critically ill elderly patients? A before-and-after study of the implementation of a sepsis protocol. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124:692–8.
20. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.
21. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637–42.