

Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis*

Maycos Leandro Zapata Muñoz¹, Fabián Jaimes Barragán²

RESUMEN

La sepsis como causante de alta mortalidad en instituciones hospitalarias es un evento reconocido mundialmente. Existe un interés creciente en identificar el grupo de pacientes que más se pueda beneficiar de una terapia temprana e intensiva. El lactato es un marcador importante de los procesos metabólicos celulares, y en sepsis se lo ha interpretado como un biomarcador que indica la deficiencia de aporte de oxígeno a los tejidos. Si se tienen en cuenta investigaciones recientes sobre la fisiología de la producción de lactato, y se entiende la sepsis como una respuesta sistémica, la interpretación del nivel elevado de lactato puede incluir diversos procesos, no todos ellos perjudiciales para el organismo. En esta revisión se describen los diferentes fenómenos celulares que pueden explicar el nivel elevado de lactato en la sepsis y se analizan su utilidad actual y las propuestas de interpretación futura en el proceso de reanimación de pacientes con sepsis.

Palabras clave

Disfunción de órganos, Hipoperfusión, Lactato, Reanimación, Sepsis

SUMMARY

Physiopathology, importance and usefulness of lactate in patients with sepsis

Worldwide, sepsis is acknowledged as a significant cause of hospital-associated mortality. There is an increasing interest in identifying the group of patients that can benefit more from an early and aggressive therapy. Lactate is an important cellular metabolite, traditionally interpreted as a marker of low oxygen delivery to tissues during sepsis. Given recent investigations about the physiology of lactate production, and with the understanding of sepsis as a systemic response, interpretation of a high lactate level may include various processes, not all of them harmful. In this review, the different cellular processes that may explain high lactate levels in sepsis are described. Its current clinical usefulness and proposals for future interpretation in the reanimation of patients with sepsis are analyzed.

* Financiado por la estrategia de sostenibilidad CODI-Universidad de Antioquia, convocatoria 2009 (Grupo Académico de Epidemiología Clínica)

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² PhD, Msc, Docente del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabián Jaimes Barragán; fjaimes@udea.edu.co

Recibido: noviembre 18 de 2009

Aceptado: mayo 25 de 2010

Key words

Hypoperfusion, Lactate, Organ dysfunction, Reanimation, Sepsis

INTRODUCCIÓN

Desde los estudios epidemiológicos de la década pasada se ha mostrado la sepsis grave como una enfermedad tan relevante que explica el 9,3% de la mortalidad anual y 2,26 de cada 100 altas hospitalarias en los Estados Unidos.¹ En un estudio reciente hecho en Francia,² se halló que el choque séptico pasó de causar 7 de cada 100 ingresos a unidades de cuidados intensivos (UCI) en 1993, a 9,7 de cada 100 ingresos en el año 2000, con una estancia aproximada de 15 días en la UCI. No solo son importantes la alta tasa de incidencia y la hospitalización prolongada, sino también la alarmante tasa de mortalidad del 60,1% durante los dos períodos de estudio. En el único estudio epidemiológico efectuado al respecto en Colombia³ se encontró que en el momento de la evaluación inicial el 62% de los pacientes con sospecha de infección tenían al menos un criterio de sepsis grave, y de estos el 11% tenían choque séptico. La tasa de mortalidad en estos dos últimos grupos fue del 22,3% y el 45,6%, respectivamente.

La sepsis es un síndrome que se presenta cuando existe una respuesta sistémica, de predominio inflamatorio al principio, instaurada sobre un evento infeccioso confirmado o probable. Este diagnóstico es muy inespecífico y por lo tanto es muy difícil su detección en las etapas iniciales, sobre todo cuando no existe una confirmación del foco infeccioso. Al perpetuarse la respuesta sistémica se pueden desarrollar también hipotensión, hipoperfusión y daño en órganos blanco. Estos procesos finales denominados choque séptico y sepsis grave son los causantes de la gran mayoría de las muertes en los pacientes con sepsis.²

El mantenimiento de un nivel energético tisular adecuado es muy importante en el paciente con sepsis, porque el estado inflamatorio demanda gran cantidad de sustrato para el mantenimiento de funciones esenciales como el gradiente iónico y la síntesis de proteínas para la defensa, entre otros procesos altamente dependientes de ATP. En la sepsis hay cambios microvasculares y hemodinámicos que afectan la adecuada perfusión y por ende la oxigenación tisular.^{4,5} El descenso del oxígeno intracelular por una deficiencia progresiva de los sustratos provenientes de la glucólisis aeróbica⁶ y el consumo progresivo del ATP disponible por aumento de la relación

[ADP][Pi]/[ATP],⁷ causan cambios adaptativos metabólicos hacia sustratos anaeróbicos, menos eficientes en la formación de ATP pero con la ventaja de no depender de la oxigenación tisular. Además de esta evidente deficiencia de aporte de sustratos energéticos, también existe una falta de control o exceso de producción de radicales libres que consumen los amortiguadores tisulares,⁷ perpetuando el daño ya causado.

La deficiencia progresiva de sustratos energéticos contribuye a alterar la función de los órganos, y a mayor número de órganos en disfunción peor es el pronóstico asociado a la sepsis.⁸ En la clínica nos servimos del lactato como el elemento medible más usado para intentar cuantificar la magnitud del proceso "disóxico" que ocurre en el organismo. En esta revisión se describen las fuentes de lactato en la sepsis para entender la importancia de su correcta interpretación, su uso en la clínica y los objetivos terapéuticos potenciales relacionados con su medición.

FUENTES DE LACTATO EN LA SEPSIS

Basados en el proceso antes descrito, en estados de hipoperfusión y sobre todo en situaciones de bajo gasto cardíaco se entiende que la mayor fuente de lactato es el metabolismo anaeróbico.⁹ Pero se deben considerar otros procesos fisiopatológicos que ocurren en la sepsis y que pueden causar hiperlactatemia sin que exista evidencia clínica de hipotensión o hipoperfusión. La importancia de esta nueva visión de las fuentes alternas de lactato en la sepsis se demuestra con las observaciones de que la mejoría en la PO_2 tisular no se relaciona con la reducción de los niveles de lactato como reflejo de la restauración de la actividad metabólica,^{10,11} o que el intento de optimizar la perfusión tisular basado en variables hemodinámicas no se relaciona necesariamente con una depuración adecuada de lactato.¹² La importancia de distinguir en el estado de choque séptico y en la sepsis en general si la producción de lactato es de fuente hipóxica o no, radica en una mejor comprensión de la respuesta celular al daño,⁷ en una adecuada interpretación del lactato durante la reanimación y, finalmente, en estrategias óptimas para intentar aumentar la disponibilidad tisular de oxígeno.¹³⁻¹⁵

Acción de catecolaminas

Hace más de 20 años en experimentos llevados a cabo en individuos sanos que recibieron catecolaminas se

identificó una probable asociación entre la actividad adrenérgica y el aumento de la producción de energía, con base en el metabolismo anaeróbico reflejado en el nivel elevado de lactato sérico.¹⁶ Este cambio en el metabolismo por la acción adrenérgica también se puede observar en la sepsis, ya que se ha descrito cómo en el choque séptico existen niveles elevados de catecolaminas, además de su administración exógena en el proceso de reanimación, lo que hace que dichos niveles sobrepasen los valores fisiológicamente aceptables.¹⁷ No se ha esclarecido por completo el mecanismo por el cual el estímulo adrenérgico causa elevación del nivel de lactato, pero los estudios hechos hasta ahora en tejido muscular apuntan hacia un aumento en la actividad de la bomba Na/K ATPasa como elemento importante para restablecer el gradiente de membrana alterado por la acción adrenérgica. Para poder mantener el funcionamiento de esta bomba se necesita gran cantidad de energía y por lo tanto un consumo rápido de las fuentes aeróbicas de ATP.^{18,19} Este proceso se entiende bien en modelos de experimentación en animales e *in vitro*,^{20,21} pero se lo ha trabajado poco en seres humanos. Aun así, los resultados parecen concordar con lo observado en los estudios previos.¹⁸

Aumento de la glucólisis anaerobia independiente de un estado hipóxico

La definición de hipoxia va más allá de un suministro inadecuado de O₂. Se debe tener en cuenta que el principal eje para derivar hacia un metabolismo basado en sustratos anaeróbicos es el nivel celular de ATP. Existen varios sistemas metabólicos importantes que controlan las vías que definen un estado hipóxico.^{6,22} Cambios en los procesos de reducción/fosforilación pueden compensar, hasta un cierto rango variable, el descenso de la PO₂. Por tanto, basados en este concepto, no es posible considerar que un nivel dado de oxígeno tisular y mucho menos sanguíneo sea el que determine en algún momento que la oxidación de los sustratos metabólicos se lleve a cabo por vías anaeróbicas.⁶ El proceso inflamatorio asociado a la sepsis, junto con el sistema endocrino y la acción catecolaminérgica antes descrita, activan receptores celulares que estimulan el cambio del metabolismo basal hacia un estado de estrés incrementando, entre otros, la glucogenólisis, la resistencia a la insulina, la lipólisis hepática y el catabolismo de proteínas.²³ El uso que la célula les da a

estos sustratos metabólicos circulantes es variable, dependiendo de su capacidad oxidativa y de la respuesta particular al estímulo de sus receptores.²³⁻²⁵ El balance global de esta respuesta, no obstante, tiene como resultado neto una gran cantidad de sustratos energéticos disponibles que exceden la capacidad aeróbica de la mitocondria, y dejan suficiente piruvato disponible en el citosol para ser convertido a lactato; este proceso es independiente del estado de oxigenación de la célula y por lo tanto se produce sin la inactivación de citocromos como ocurriría en estados de hipoxia.^{6,23-26}

“Redistribución” del metabolismo oxidativo

Antes se creía que el lactato circulante era solo una molécula de desecho, siempre deletérea para los tejidos.²⁴ Hoy se sabe que no necesariamente existe una relación lineal causa-efecto entre el lactato y la falla de órganos, e incluso que el lactato circulante está disponible en tejidos que lo usan como sustrato energético.^{27,28} La hiperlactatemia en estados de estrés puede ser un mecanismo protector del metabolismo oxidativo. Prácticamente todos los órganos tienen la capacidad de metabolizar la glucosa a lactato, pero el hígado es el principal en cuanto a la capacidad de hacer el proceso “inverso” de gluconeogénesis a partir del lactato, y se han descrito otros órganos que pueden usar el lactato como sustrato metabólico sobre todo en estados de estrés.^{24,29} Este proceso de compartir sustratos para la formación de ATP se ha denominado “transbordador” de lactato (*lactate shuttle*); en él, el lactato sirve como transporte y el hígado como “regenerador” de glucosa.^{24,28}

Reparación tisular

Se han hecho varios trabajos para comprender los procesos fisiológicos que ocurren en la reparación de heridas,³⁰⁻³² en la que la concentración de lactato local parece cumplir un papel importante. La respuesta de los fibroblastos a las citoquinas inflamatorias y la alta tasa de división celular parecen ser las fuentes principales del nivel local elevado de lactato.³² Más importante que el aumento de la producción local de lactato es la acción que este puede tener como gran estimulante de la síntesis de colágeno y la angiogénesis.^{30,33,34} Aunque este mecanismo de producción local de lactato no se ha estudiado en sepsis ni se lo ha relacionado con su nivel sérico, es importante resaltar el papel del lactato en los procesos de reparación y la posibilidad de una fuente alterna de lactato independiente de un estado hipóxico.

Actividad del sistema inmune

En la activación del sistema inmune, la respuesta bactericida basada en la producción de iones superóxido de la explosión oxidativa (*oxidative burst*) de los leucocitos es suplida principalmente por la glucólisis aeróbica, debido a que los leucocitos poseen pocas mitocondrias;²⁴ la producción de estos oxidantes consume aproximadamente el 98% del oxígeno en estas células y depende de la PO_2 (más de 600 mm Hg). La producción de lactato aumenta con la oxigenación de los leucocitos al parecer compensando la baja actividad de los fibroblastos durante la recuperación de la hipoxia.^{52,54} Aún no se ha explorado en la sepsis esta posible fuente de lactato en la respuesta inflamatoria, pero por ser una fuente directa de la inmunidad innata podría tener resultados similares a los hallazgos de los estudios efectuados en la reparación de heridas.³²

Disminución de la depuración de lactato

En el proceso de disfunción de órganos se afecta, en general, la actividad del hígado para metabolizar productos de desecho.³⁵ Sumado a esto, disminuye la captación de lactato cuando se altera el flujo sanguíneo hepático.³⁶ En la sepsis, además, se ha observado una alteración de tipo inhibitorio de la actividad de la enzima piruvato-deshidrogenasa³⁷ que puede estar implicada en la acumulación progresiva de lactato. Los estudios que han evaluado el flujo metabólico de los sustratos en la sepsis sugieren una alteración que se relaciona con una menor tasa de depuración del lactato sanguíneo.^{28,38} Estos ensayos, que parecen tener un sustento fisiológico adecuado, usan como metodología el suministro de lactato o de sustancias marcadas que permiten hacerle seguimiento en el organismo. Aunque no hay un método estándar para medir la depuración de lactato, y otros hechos en el paciente crítico, como la hiperglucemia o el uso de catecolaminas, pueden llevar a estimaciones erróneas de los resultados, se puede inferir que este mecanismo fisiopatológico podría explicar al menos en parte el mantenimiento del nivel elevado de lactato en la sepsis.^{28,38}

UTILIDAD DEL LACTATO EN EL DIAGNÓSTICO, EL PRONÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA SEPSIS GRAVE

En el cuidado del paciente crítico siempre se ha procurado identificar variables que sirvan para definir cuál es la

población que más se beneficia de las intervenciones con efectos potencialmente significativos en la mortalidad; los pacientes con sepsis no son la excepción a esta regla.³⁹ El protocolo actual de tratamiento para pacientes con sepsis grave propone ciertos parámetros hemodinámicos y de oxigenación que se deben corregir terapéuticamente hasta alcanzar valores que en conjunto logren disminuir la mortalidad de dicha población.^{40,41} Por otra parte, se han orientado muchos esfuerzos a la búsqueda de biomarcadores, variables clínicas o fisiológicas, puntajes de gravedad, citoquinas o mediadores inmunes, entre otros, que permitan identificar el grupo de pacientes que en una etapa temprana, antes de que se alteren los parámetros hemodinámicos clásicos, se puedan beneficiar de una intervención específica.⁴²⁻⁴⁴

Los valores que se indican como meta para la reanimación de los pacientes con sepsis surgieron inicialmente de diversos estudios observacionales en los que se encontraron diferencias en algunas variables hemodinámicas y de oxigenación entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes.⁴⁵⁻⁴⁸ Con estas consideraciones, se efectuaron ensayos clínicos para evaluar intervenciones dirigidas a alcanzar niveles supranormales de los parámetros hemodinámicos y de oxigenación, con la idea de obtener un beneficio mayor al optimizar los procesos fisiológicos y alejar los valores lo máximo posible de aquellos asociados con mortalidad. Esta estrategia, no obstante, no demostró resultados en términos de reducción de la mortalidad.^{14,39,49} Después de la publicación del estudio sobre las metas tempranas de reanimación en sepsis⁴⁰ se ha evaluado la aplicabilidad de este protocolo en la práctica médica diaria, con resultados variables en cuanto a su desempeño pero con conclusiones importantes en términos de la atención de urgencias en estos pacientes.^{50,51} Limitaciones fundamentales para implementarlo son la necesidad de disponer de herramientas avanzadas de monitorización, el uso de fármacos y hemoderivados y el entrenamiento específico del personal, todos ellos con problemas potenciales de asequibilidad en servicios de urgencias de diversas partes del mundo. Además, al derivarse de un estudio donde solo se evaluó como intervención el uso del protocolo completo, hay que tener en cuenta que existen factores no evaluados que pueden influir en el desempeño de las estrategias utilizadas, como por ejemplo el tiempo de reconocimiento del choque o la hipoperfusión tisular, el uso rápido y adecuado de

antibióticos y la existencia de una política institucional de manejo protocolizado en emergencias.⁵² Un elemento muy importante, para efectos de las actuales consideraciones acerca del lactato, es el vacío existente en la interpretación de sus resultados en ciertas condiciones. Específicamente, aunque el valor del lactato por encima de 4 mmol/L fue uno de los criterios de ingreso al protocolo de tratamiento de la mencionada investigación,⁴⁰ no hay claridad en la intervención que se debería hacer en el paciente con hiperlactatemia pero sin alteración hemodinámica.⁵³

Basado en el concepto fisiológico de su producción, se usó inicialmente el lactato como una molécula sanguínea que refleja el estado de hipoperfusión tisular. Como tal, se lo ha empleado como un biomarcador capaz de diferenciar una subpoblación de pacientes críticos que presenta una mayor tasa de mortalidad, aun sin signos clínicos de hipoperfusión, y en quienes se debe optar por mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos.⁵⁴ En pacientes con sepsis, a diferencia de otros mecanismos que producen choque, la hiperlactatemia (lactato por encima de 2 mmol/L) puede identificar a los que tienen mayor riesgo de disfunción de órganos y de muerte, incluso en estados con aporte tisular de oxígeno aparentemente adecuado y sin acidosis láctica (definida como lactato por encima de 5 mmol/L y pH menor de 7,25).^{18,44,55-58}

Además, en pacientes críticos en general, diversos estudios han hecho mediciones seriadas de lactato paralelamente con la intervención habitual del proceso de reanimación, y han encontrado que la persistencia del nivel de lactato o su disminución lenta se asocian con un peor pronóstico.⁵⁶⁻⁵⁹

Para intentar definir de una forma objetiva la disminución del lactato que sea adecuada para identificar el grupo de pacientes sépticos con mejor pronóstico, Nguyen y colaboradores introdujeron el término "depuración de lactato" al evaluar el comportamiento de sus niveles en las primeras 6 horas cuando se llevaba a cabo la reanimación basada en metas tempranas.⁶⁰ Los resultados sugieren que una disminución del lactato de al menos un 10%, o los valores por debajo de 2 mmol/L en dos mediciones seriadas, se relacionan con un mejor pronóstico en cuanto a la mortalidad temprana de los pacientes con sepsis grave.⁶⁰ En el estudio observacional más reciente hecho con este concepto de la depuración de lactato en pacientes con sepsis grave, se buscó definir si la depuración temprana se asociaba con una mejor tasa de supervivencia y si existía concordancia entre lograr valores óptimos de la saturación venosa central

de oxígeno (ScvO₂) y la depuración de lactato durante la resucitación temprana.¹² A pesar de lo limitado de la muestra en general (166 participantes) y del reducido grupo (15 pacientes; 9%) sin una depuración del lactato del 10% o más, los resultados confirmaron una tasa de mortalidad hospitalaria tres veces mayor en este grupo de pacientes, y en el análisis multivariable la no depuración de lactato se comportó como un predictor independiente de muerte. (OR = 4,9, IC 95% = 1,5; 15,9). Por otra parte, no hubo concordancia entre las mediciones de depuración de lactato y la ScvO₂ como un punto final de resucitación: 79% de los pacientes sin depuración de lactato tenían de manera simultánea valores de ScvO₂ de 70% o más.

Recientemente terminó la ejecución del primer ensayo clínico que evaluaba la depuración de lactato como meta del tratamiento en pacientes con choque.⁶¹ Aunque no se conocen aún los resultados ni cuál fue la intervención dirigida para optimizar esta depuración, es necesario definir las conductas que deben poner en práctica los médicos al enfrentarse a pacientes hemodinámicamente estables pero con niveles de lactato elevados; dichas conductas no han sido establecidas.

CONCLUSIONES

Ante la alta tasa de mortalidad de los pacientes con sepsis grave se han explorado muchas estrategias para optimizar el tratamiento y definir los grupos de pacientes que se pueden beneficiar de una terapia específica o avanzada. Lo infructuoso de estas estrategias probablemente obedece, entre otras razones, a la complejidad de un proceso fisiopatológico que se desarrolla en un período corto, y a la carencia de herramientas clínicas y de laboratorio que permitan detectarlo en sus fases más tempranas. Identificadas estas dificultades, el lactato parece tener un terreno asegurado gracias a sus propiedades como biomarcador del proceso celular que ocurre en la sepsis, así como por haber demostrado en diferentes estudios que es un instrumento adecuado para detectar a los pacientes con mal pronóstico. En estas condiciones, no solo es válido sino también necesario considerar la normalización del lactato como una posible meta de tratamiento y disponer de los recursos necesarios para lograr esa meta en la práctica clínica. Los resultados de los ensayos clínicos en curso seguramente darán lugar a nuevas guías para el enfoque y el tratamiento de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
3. Jaimes F, Rodriguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia. *Crit Care Med [Abstract]*. 2008; 36 (Suppl. 12): A80.
4. Rashkin MC, Bosken C, Baughman RP. Oxygen delivery in critically ill patients. Relationship to blood lactate and survival. *Chest* 1985; 87: 580-584.
5. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6: 491-499.
6. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of $\dot{V}O_2$, glycolysis, energetics, and intracellular PO_2 . *J Appl Physiol* 1990; 68: 833-842.
7. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219-223.
8. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl. 7): S109-S116.
9. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; 20: 80-93.
10. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22: 640-650.
11. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 873-878.
12. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 32: 35-39.
13. Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *Jama* 1992; 267: 1503-1510.
14. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-1722.
15. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354: 505-508.
16. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 1980; 66: 94-101.
17. Sair M, Etherington PJ, Peter Winlove C, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1343-1349.
18. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na^+K^+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365: 871-875.
19. Bundgaard H, Kjeldsen K, Suarez Krabbe K, van Hall G, Simonsen L, Qvist J, et al. Endotoxemia stimulates skeletal muscle Na^+K^+ -ATPase and raises blood lactate under aerobic conditions in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1028-1034.
20. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest* 1996; 98: 2388-2397.
21. James JH, Wagner KR, King JK, Leffler RE, Uppaturi RK, Balasubramaniam A, et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and $Na^+(+)-K^+(+)-ATPase$ activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol* 1999; 277(Pt. 1): E176-186.
22. Rolfe DF, Hulbert AJ, Brand MD. Characteristics of mitochondrial proton leak and control of oxidative phosphorylation in the major oxygen-consuming tissues of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1188: 405-416.
23. Michie HR. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg* 1996; 20: 460-464.
24. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 558 (Pt. 1): 5-30.
25. Carre JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777: 763-771.

26. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcen A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 114-119.
27. Leverve XM. Energy metabolism in critically ill patients: lactate is a major oxidizable substrate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 165-169.
28. Leverve XM, Mustafa I. Lactate: A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. *Crit Care* 2002; 6: 284-285.
29. Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an in vitro study. *Brain Res* 1997; 744 : 105-111.
30. Constant JS, Feng JJ, Zabel DD, Yuan H, Suh DY, Scheuenstuhl H, et al. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 353-360.
31. Green H, Goldberg B. Collagen and cell protein synthesis by an established mammalian fibroblast line. *Nature* 1964; 204: 347-349.
32. Trabold O, Wagner S, Wicke C, Scheuenstuhl H, Hussain MZ, Rosen N, et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 504-509.
33. Ghani QP, Wagner S, Hussain MZ. Role of ADP-ribosylation in wound repair. The contributions of Thomas K. Hunt, MD. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 439-444.
34. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 2000; 135: 1293-1297.
35. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, Payen DM. Liver injury during sepsis. *J Crit Care* 1995; 10: 183-197.
36. Iles RA, Baron PG, Cohen RD. The effect of reduction of perfusion rate on lactate and oxygen uptake, glucose output and energy supply in the isolated perfused liver of starved rats. *Biochem J* 1979; 184: 635-642.
37. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986; 250 (6, Pt. 1): E634-640.
38. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2235-2240.
39. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216-220.
40. 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: 1368-1377.
41. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2210-2217.
42. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-597.
43. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 2361-2366.
44. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 404-408.
45. Shoemaker WC, Printen KJ, Amato JJ, Monson DO, Carey JS, O'Connor K. Hemodynamic patterns after acute anesthetized and unanesthetized trauma. Evaluation of the sequence of changes in cardiac output and derived calculations. *Arch Surg* 1967; 95: 492-499.
46. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982; 10: 398-403.
47. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg* 1973; 106: 630-636.

48. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 1985; 13: 85-90.
49. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830-838.
50. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35: 1105-1112.
51. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34: 1025-1032.
52. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006; 26: 551-557.
53. McIntyre LA, Hebert PC, Fergusson D, Cook DJ, Aziz A. A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Crit Care* 2007; 11: R74.
54. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 1971; 173: 308-313.
55. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 956-962.
56. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171: 221-226.
57. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 17-25.
58. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 74-83.
59. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 8: R60-65.
60. 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: 1637-1642.
61. Bethesda M. Randomized clinical trial of lactate clearance versus central venous oxygen saturation for the optimal endpoint of early sepsis resuscitation (NCT00372502). Washington: National Library of Medicine; 2009.

