



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e
Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**FIBRILLAZIONE ATRIALE DI NUOVA INSORGENZA
NEL PAZIENTE SETTICO:
STUDIO OSSERVAZIONALE DEI FATTORI
INFLUENZANTI L'INSORGENZA DELL'ARITMIA ED
ANALISI DEL DECORSO CLINICO**

CANDIDATO:
Irene Steinberg

RELATORE:
Prof. Francesco Forfori

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

A Dario,

*"Nothing of me is original.
I am the combined effort of everyone I've ever known."*

Chuck Palahniuk

Sommario

Introduzione.....	6
1. La sepsi	8
1.1 Definizione.....	9
1.2 Fisiopatologia.....	9
1.3 SOFA score.....	16
1.4 Trattamento.....	18
2. Lo shock settico.....	20
2.1 Definizione.....	21
2.2 Fisiopatologia.....	21
2.3 Trattamento.....	26
3. La fibrillazione atriale.....	30
3.1 Epidemiologia.....	31
3.2 Fisiopatologia.....	31
3.3 Fattori favorenti l'insorgenza.....	32
3.4 La fibrillazione atriale e l'infiammazione.....	33
3.5 Meccanismo d'interazione tra infiammazione e FA.....	34
3.5.1 <i>NF-κB e citochine proinfiammatorie</i>	34
3.5.2 <i>ROS</i>	35
3.6 Prima l'uovo o la gallina?.....	36
4. La fibrillazione atriale in corso di shock settico	39
4.1 Incidenza.....	40
4.2 Meccanismo di correlazione.....	40
4.3 FA: un fattore prognostico negativo?.....	43
5. La relazione tra lo sviluppo di fibrillazione atriale e la gravità dello shock settico	47
Studio Clinico	48
5.1 Obiettivi.....	48

5.2	Materiali e metodi	48
5.3	Analisi statistica	51
5.4	Risultati	51
5.4.1	<i>Analisi delle variabili rilevate in prima giornata</i>	<i>53</i>
5.4.2	<i>Comparsa dell'aritmia.....</i>	<i>59</i>
5.4.3	<i>Analisi delle variabili rilevate in terza giornata.....</i>	<i>60</i>
5.4.4	<i>La mortalità</i>	<i>65</i>
5.4.5	<i>Analisi delle variabili in base all'esito</i>	<i>65</i>
5.4.6	<i>Analisi del decorso.....</i>	<i>65</i>
5.5	Limiti.....	66
5.6	Discussione	66
5.6.1	<i>Incidenza dell'aritmia e gravità dei pazienti che la sviluppano.....</i>	<i>66</i>
5.6.2	<i>Fattori di rischio per lo sviluppo dell'aritmia.....</i>	<i>67</i>
5.6.3	<i>Analisi dei parametri registrati in prima e terza giornata in base al ritmo... </i>	<i>68</i>
5.6.4	<i>Analisi dei parametri registrati in prima e terza giornata in base all'esito... </i>	<i>70</i>
5.6.5	<i>Considerazioni riguardo al rapporto tra lo sviluppo di fibrillazione atriale e mortalità in corso di shock settico</i>	<i>71</i>
	Conclusioni.....	74
	Ringraziamenti	75
	Appendice.....	76
	Bibliografia.....	103

Introduzione

La sepsi non è riconducibile ad una semplice condizione d'infezione di un organismo: si tratta di una sindrome che modifica profondamente l'equilibrio dei vari sistemi omeostatici.¹

Tra questi, uno degli apparati maggiormente interessato è sicuramente il sistema cardiovascolare: non a caso, nella prima definizione di sepsi, elaborata nel 1992, è indicato, tra i criteri diagnostici, il riscontro di una frequenza cardiaca superiore ai 90 bpm.²

La presenza di sepsi ha una profonda influenza non solo sul circolo, inteso come capacità di mantenere un tono vasale adeguato,³ ma anche sulla funzionalità cardiaca e, quindi, sulla portata.⁴

Ad ogni modo, l'effetto negativo della sepsi a livello miocardico non è limitato alla sola funzionalità contrattile: coinvolge anche la funzionalità elettrica.⁵

Un primo studio, volto ad analizzare l'incidenza di fibrillazione atriale (FA) in corso di sepsi, ha evidenziato che il 5,6% dei pazienti con sepsi sviluppa FA durante il ricovero in terapia intensiva (TI). Diversamente, considerando tutta la popolazione dei pazienti ricoverati in TI, tale percentuale scende allo 0,9%.⁶

Questo effetto è ancora più evidente quando l'incidenza è analizzata nei pazienti affetti da shock settico: Guenancia et al., in uno studio prospettico condotto mediante monitoraggio Holter di pazienti per cui era stata posta la diagnosi di shock settico, hanno riscontrato una prevalenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza del 44%.⁷

I meccanismi alla base di tale fenomeno sono tuttora incerti, ad ogni modo, un ruolo chiave sembra essere giocato dall'infiammazione: l'insorgenza della FA potrebbe essere una conseguenza della necrosi e della fibrosi causate dal processo infiammatorio, queste deteriorazioni tissutali potrebbero innescare l'aritmia in maniera diretta determinando fluttuazioni del potenziale di membrana.⁸

L'effetto che l'insorgenza dell'aritmia ha sull'outcome del paziente settico è ancora incerto.⁹ Ad ogni modo, alla luce dell'elevata incidenza di FA descritta in questa particolare popolazione, è estremamente interessante andare ad analizzare la presenza di eventuali fattori favorenti lo sviluppo dell'aritmia piuttosto che differenze nel decorso clinico tra chi sviluppa FA ed i pazienti che permangono in ritmo sinusale (RS).

1. La sepsi

1.1 Definizione

La terza definizione internazionale di sepsi recita: “Sepsis, a syndrome of physiologic, pathologic, and biochemical abnormalities induced by infection”.¹⁰

Questa definizione, recentemente formulata, vuol porre l’accento sull’effetto che tale condizione determina sull’organismo e su tutte le sue funzioni. Nonostante l’infezione sia il *primum movens* da cui s’innesca la sindrome, questa, da sola, non è in grado di spiegare gli effetti e le conseguenze che la sepsi esercita sull’organismo colpito.¹¹

1.2 Fisiopatologia

Inizialmente, gli effetti sistemici della sepsi furono attribuiti ad una risposta infiammatoria sistemica eccessivamente marcata da parte del paziente. Ad ogni modo, successive ricerche evidenziarono come, a questa prima fase, seguisse un’altrettanta eccessiva attivazione da parte dei sistemi anti-infiammatori.¹²

Ad oggi, si ritiene che l’infezione scateni nell’ospite una risposta complessa, variabile e prolungata in cui, sia meccanismi proinfiammatori che anti-infiammatori, contribuiscono all’eliminazione del patogeno responsabile determinando però, al contempo, un danno d’organo.¹³

Per tale ragione, la definizione di sepsi, formulata all’inizio degli anni ‘90, come un’infezione in cui fossero presenti almeno 2 dei 4 criteri di SIRS, è stata oggi abbandonata. Questa definizione era legata alla visione della sepsi come condizione morbosa conseguente ad un’eccessiva attivazione dei sistemi proinfiammatori.

Ad oggi, si riconoscono nella sepsi, non solo una disregolazione a carico dei sistemi pro- ed anti- infiammatori, ma anche profonde modificazioni a carico di altri apparati quali: il sistema cardiovascolare, il sistema nervoso, il sistema endocrino, il normale metabolismo cellulare e la coagulazione. È l’insieme di tutte queste funzioni dell’organismo, e di come queste sono influenzate dalla sindrome, a determinare la prognosi del paziente affetto.¹⁰

Le conseguenze sistemiche della sepsi

Il sistema cardiovascolare	<p>I pazienti con sepsi spesso sviluppano disfunzione miocardica: si ha una riduzione della frazione di eiezione a causa della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (VS). Questa si associa a modificazioni a carico del pre e post carico: la disfunzione a carico della funzione sistolica del ventricolo destro (VD) determina una diminuzione del ritorno venoso e, questo, associato alla possibile compromissione della funzione diastolica del VS, determina una riduzione del precarico ventricolare sinistro.¹⁴</p> <p>In tale processo sembrano essere implicati: un aumento dei livelli di alcune citochine proinfiammatorie (IL-1, TNFα, IL-2, IL-6, IFN-γ), una minore responsività del tessuto miocardico allo stimolo β adrenergico ed elevati livelli circolanti di endoteline. Si ha, inoltre, un deficit nel re-uptake di calcio e nella sua liberazione da parte del reticolo sarcoplasmatico. Questo si associa ad una minore sensibilità dei canali del calcio stessi.¹⁵</p> <p>A seguito di un'infezione batterica, inoltre, si ha un aumento della produzione di ossido nitrico (NO) per l'aumentata sintesi, determinata dalle citochine proinfiammatorie, dell'enzima inducibile iNOS. Questo processo coinvolge principalmente i cardiomiociti e le cellule muscolari lisce presenti a livello vasale, che non possiedono fisiologicamente la capacità di sintetizzare l'NO. Tale sostanza, quindi, determina: lisi batterica attivando le cellule macrofagiche, vasoplegia e contribuisce alla depressione miocardica osservabile in corso di sepsi.¹⁶</p>
Il sistema nervoso centrale	<p>Tra le più frequenti complicanze della sepsi troviamo l'encefalopatia settica: sintomi riconducibili ad essa si possono riscontrare nel 8-70% dei pazienti in cui è stata posta la diagnosi di sepsi. Questa si caratterizza per l'insorgenza di disturbi dello stato di coscienza, alterazioni delle funzioni cognitive, cambiamenti della personalità, deficit dell'attenzione e sintomi depressivi. In alcuni casi, lo stato soporoso caratterizzante tale</p>

	<p>complicanza, può progredire fino a portare il paziente in coma.</p> <p>Per quanto riguarda la patogenesi di tale complicanza, numerosi studi indicano tra i responsabili: i radicali liberi, l'ossido nitrico, le citochine ed altri fattori proinfiammatori ed alterazioni a carico della circolazione cerebrale legate a microtrombosi ed ischemia.</p> <p>In particolare, le alterazioni a carico del circolo possono determinare una considerevole distruzione neuronale in diverse aree del sistema nervoso centrale.</p> <p>Nonostante l'encefalopatia settica sia stata descritta come una condizione reversibile, alcuni studi hanno messo in evidenza, dopo la risoluzione dell'episodio settico, conseguenze a lungo termine sulla funzione cognitiva ed una maggiore incidenza di depressione.¹⁷</p>
<p>Il sistema endocrino</p>	<p>La sepsi è una delle condizioni maggiormente stressanti per l'organismo a cui un paziente possa andare incontro. La risposta del sistema biologico a tale stress dipende principalmente dal sistema neuroendocrino. L'ipofisi, costituendo uno dei maggiori punti d'intersezione tra sistema nervoso autonomo ed il sistema endocrino, è la principale responsabile della risposta dell'ospite all'infezione. Tale risposta è scatenata dall'aumentata produzione, a livello sistemico, di fattori proinfiammatori e coinvolge tutti i maggiori assi ormonali.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosurrenale: la sepsi si associa ad un immediato aumento nel rilascio, da parte dell'ipotalamo, di ormoni, in particolare di CRH ed ADH. Questo meccanismo determina una perdita del normale ritmo circadiano: si hanno elevati livelli circolanti di ACTH e cortisolo che, una volta raggiunto il loro plateau, restano costanti fino alla risoluzione dello stato settico; • ADH: l'iniziale risposta alla sepsi consiste in un massivo rilascio di ADH nel torrente ematico, quindi, circa un terzo dei pazienti sono incapaci a produrre de novo l'ormone e, dopo 72 ore dall'insorgenza della sepsi,

	<p>presentano un deficit dell'ormone;</p> <ul style="list-style-type: none"> • GH: nella fase acuta della sepsi si hanno elevati livelli di GH associati ad una diminuzione della disponibilità di IGF-I. Tale risposta costituisce un adattamento positivo in quanto favorisce la liberazione di substrati energetici ed inibisce l'accumulo di riserve metaboliche in quel momento necessarie all'organismo; • Tiroideo: in seguito allo sviluppo di uno stato settico, nel paziente, si ha una riduzione dei livelli di T₃ ed un aumento di quelli di rT₃. Quindi diminuisce la concentrazione di T₄ mentre il TSH rimane costante ma si ha la perdita del normale ritmo circadiano. Questa sindrome, descritta in associazione a stati d'inflammatione sistemica e digiuno prolungato, è denominata Sindrome del malato eutiroideo. In fase tardiva s'instaura quindi un ipotiroidismo di tipo centrale; • FSH ed LH: il grado di soppressione dell'asse gonadotropo è direttamente proporzionale alla gravità della sepsi;¹⁸
<p>Il metabolismo cellulare</p>	<p>La disfunzione mitocondriale è una problematica chiave nel paziente con sepsi. Questa, infatti, sembra essere indipendente dall'ottimizzazione del circolo, che non è in grado di ripristinare il normale metabolismo aerobio cellulare. Andando ad analizzare il consumo locale di ossigeno con metodiche non invasive in un modello animale, è stato osservato che questo rimane ridotto rispetto alla norma nonostante l'ossigenazione tissutale sia stata efficacemente ripristinata. Tale alterazione della respirazione mitocondriale in assenza d'ipossia, indica chiaramente una compromissione del metabolismo aerobio.¹⁹</p> <p>S'ipotizza che, alla base di tale shift verso il metabolismo anaerobio, vi sia un deficit a carico dell'enzima piruvato deidrogenasi (PDH). Un primo studio, condotto in vivo su pazienti settici, ha rilevato una riduzione sia nell'attività che nella</p>

	<p>concentrazione di tale enzima. La sua concentrazione, infatti, è stata misurata nelle cellule mononucleate presenti nel sangue ed è quindi stata confrontata con quella presente nel sangue di soggetti sani. Tale valutazione, non solo ha evidenziato una minore attività e concentrazione della PDH nel paziente settico rispetto ai controlli sani, ma ha anche permesso di mettere in evidenza una differenza tra i pazienti settici che andavano incontro a decesso rispetto a quelli che superavano l'evento.²⁰</p>
<p>La coagulazione</p>	<p>Nel paziente settico è possibile riscontrare alterazioni a carico della coagulazione, queste possono esprimersi in maniera più o meno marcata: da uno stato d'ipercoagulabilità, che può favorire l'insorgenza di una trombosi, fino alla coagulazione intravasale disseminata (CID). Tali alterazioni a carico del sistema emocoagulativo sono da attribuirsi alla risposta proinfiammatoria scatenata nel soggetto dal patogeno. Si ha un'iperproduzione di mediatori dell'infiammazione che, assieme al microorganismo infettante ed ai suoi derivati, favorisce la formazione di trombina e la deposizione di fibrina. In particolare, a tale processo contribuiscono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'espressione aberrante di Fattore Tissutale da parte di cellule monocito-macrofagiche; • L'alterazione a carico dei sistemi anticoagulanti determinata dalla disfunzione endoteliale; • La compromissione della fibrinolisi operata dall'iperproduzione di un inibitore dell'attivazione del plasminogeno endoteliale e dall'attivazione d'inibitori della fibrinolisi modulati dalla trombina; <p>La trombosi microvascolare, il cui sviluppo è favorito da tutti questi meccanismi, può determinare ischemia ed un conseguente danno tissutale che contribuisce alla disfunzione multiorgano caratterizzante la sepsi.²¹</p> <p>A tale processo non contribuiscono solo il danno endoteliale e l'attivazione della cascata coagulativa, si ha anche un'eccessiva</p>

	<p>attivazione piastrinica che coadiuva la formazione dei microtrombi. Questo comporta un consumo di piastrine che, infatti, nel paziente settico possono essere diminuite. Tale alterazione ha un significato prognostico negativo: nei pazienti settici che presentano un'alterazione a carico della funzionalità piastrinica, è stata osservata una mortalità del 40% contro il 10% registrato valutando pazienti settici in cui la funzionalità piastrinica è conservata.²²</p>
Funzionalità epatica	<p>In corso di sepsi, nonostante la maggior parte dei patogeni non abbiano uno specifico tropismo epatico, si possono riscontrare alterazioni a carico degli indici di funzione epatica ed ittero. Generalmente si ha un'iperbilirubinemia compresa tra 2 e 10 mg/dl, talvolta anche più marcata (può raggiungere i 30-50 mg/dl). L'ittero, nel paziente settico, è prevalentemente legato alla colestasi ma, in alcuni casi, può essere determinato da un incremento del carico di bilirubina per l'emolisi che alcuni patogeni possono determinare nell'ospite. Si ritiene che, a determinare la colestasi, sia l'inibizione dell'escrezione canalicolare di bilirubina coniugata operata da citochine proinfiammatorie. Partecipano a tale processo il TNFα e l'IL-6 rilasciate dai macrofagi in risposta alle endotossine.²³</p>
Il sistema respiratorio	<p>La sepsi si può associare a diverse comorbidità tra cui l'ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Questa sindrome può essere innescata da insulti diretti od indiretti a livello polmonare: la polmonite e l'ingesto sono le più comuni cause di danno diretto mentre la sepsi è la più frequente causa di danno indiretto. L'ARDS è caratterizzata dall'insorgenza di: dispnea, tachipnea, ipossiemia ed insufficienza respiratoria rapidamente progressiva in associazione ad una diminuzione della compliance polmonare. L'insulto iniziale, nel caso della sepsi costituito dagli elevati livelli circolanti di TNFα ed IL-6, innesca una serie di risposte cellulo-mediate che determinano alterazioni a carico dell'epitelio capillare ed alveolare e che si associano a difficoltà nella</p>

	<p>rimozione dei fluidi dallo spazio alveolare. Si ha un aumento della permeabilità vascolare, rottura della barriera alveolo-capillare e necrosi degli pneumociti di I e II tipo. Si ha edema con conseguente formazione di membrane ialine e deficit di surfactante. Ciò determina ipossia, diminuzione della compliance, peggioramento degli scambi gassosi ed ipertensione polmonare.²⁴</p>
<p>Il rene</p>	<p>La sepsi può comportare l'insorgenza di danno renale acuto. Se in passato si pensava che questo effetto fosse determinato dalla combinazione d'ipotensione sistemica, vasocostrizione renale e conseguente ischemia seguita da riperfusione, vi sono crescenti evidenze che sembrano suggerire una patogenesi differente. L'alterazione della funzione renale in corso di sepsi sembra avvenire anche in presenza di un'adeguata perfusione renale ed è quindi stata spiegata come una conseguenza di quattro cofattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalie del microcircolo: si hanno alterazioni a carico sia delle cellule endoteliali che muscolari lisce, queste sono aggravate dalla produzione di Reactive Oxygen Species (ROS) conseguente all'attivazione del metabolismo anaerobio nelle cellule parenchimali renali; • Microparticelle: la disfunzione del microcircolo determina il rilascio, nel torrente ematico, di microparticelle costituite da frammenti di membrana plasmatica. Tale processo favorisce ulteriormente la trombosi e il mantenersi dello stato pro-infiammatorio contribuendo a sua volta alla propagazione del danno microvascolare; • Infiammazione: la sepsi causa un'iperproduzione sistemica di mediatori dell'infiammazione che determina attivazione endoteliale e conseguente espressione, a livello della superficie di queste cellule, di molecole di adesione. Questo innesca l'attivazione dei linfociti circolanti ed un conseguente circolo vizioso nella risposta infiammatoria che, non solo si auto amplifica, ma influisce anche sulla cascata coagulativa favorendo la

	<p>microtrombosi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risposta metabolica cellulare all'insulto: in corso di sepsi si ha sia ipossia tissutale, che determina una riduzione nella disponibilità di ossigeno per i processi metabolici, sia la presenza di numerose sostanze (quali l'ossido nitrico ed i ROS) e modificazioni ormonali che inibiscono il normale metabolismo mitocondriale. Questo determina una minore disponibilità di ATP che costringe la cellula, per evitare l'apoptosi, a ridurre la propria attività metabolica;²⁵
--	---

Poiché è difficoltoso definire secondo parametri clinici il concetto di risposta disregolata all'infezione da parte dell'ospite, per fornire un criterio operativo che permettesse di porre la diagnosi di sepsi, la Task Force della Society of Critical Care Medicine e dell'European Society of Intensive Care Medicine, incaricata di ridefinire i criteri per la diagnosi di sepsi, ha scelto di utilizzare il SOFA score per identificare la disfunzione d'organo. Tale disfunzione è considerata presente nei pazienti che subiscano un cambiamento acuto del SOFA score uguale o maggiore di 2 in conseguenza ad un'infezione. Qualora non sia noto il valore di partenza del paziente nella scala SOFA, questo deve essere assunto essere uguale a 0.¹⁰

1.3 SOFA score

Il SOFA score o Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment è il punteggio risultante dalla somma di sei score che indagano la funzione di sei apparati differenti. In ciascuno viene assegnato un punteggio da 0 a 4 a seconda del grado di disfunzione d'organo. Sebbene fosse stato inizialmente pensato per stratificare la morbilità dei pazienti, analisi successive hanno messo in evidenza anche una buona relazione di tale score con la mortalità.

I sei parametri presi in considerazione dallo score sono:

- Respirazione (PaO_2/FiO_2)
- Coagulazione (Piastrine)
- Funzionalità epatica (Bilirubina)

- Sistema cardiovascolare (Ipotensione)
- Sistema nervoso centrale (Glasgow Coma Scale)
- Funzionalità renale (Creatinina)

	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiration Pao ₂ /Fio ₂ (torr)	>400	≤400	≤300	≤200 With respiratory support	≤100 With respiratory support
Coagulation Platelets (×10 ⁹ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver Bilirubin (mg/dL) (μmol/L)	<1.2 <20	1.2-1.9 20-32	2.0-5.9 33-101	6.0-11.9 102-204	>12.0 >204
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	MAP <70 mm Hg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine >5 or epi ≤0.1 or norepi ≤0.1 ^a	Dopamine >15 or epi >0.1 or norepi >0.1 ^a
Central Nervous System Glasgow Coma Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) (μmol/L) or urine output	<1.2 <110	1.2-1.9 110-170	2.0-3.4 171-299	3.5-4.9 300-440 or <500 mL/day	>5.0 >440 or <200 mL/day

epi, epinephrine; norepi, norepinephrine.

^aAdrenergic agents administered for at least 1 hr (doses given are in μg/kg/min).

To convert torr to kPa, multiply the value by 0.1333.

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998; **26**(11): 1793-800.

Per la sua semplicità, il SOFA score rimane una valutazione di massima che, però, può essere effettuata rapidamente ed in modo ripetuto durante tutto il decorso clinico. La sua derivazione da sei scale indipendenti, che descrivono la funzionalità dei vari organi, permette di analizzare separatamente l'andamento di tali variabili mentre, se considerato nel suo insieme, lo score permette di quantificare, non solo la morbilità del paziente, ma anche la probabilità che il paziente non superi l'evento acuto: se il punteggio finale è superiore a 15 il rischio di morte del paziente è superiore al 90%, con una sensibilità del 30,7% ed una specificità del 98,9%.²⁶

Tale percentuale è estremamente elevata, ad ogni modo, è bene considerare che tale score, e quindi la stima della mortalità associata ad un punteggio superiore a 15, è stato validato all'inizio degli anni '90. Da allora, la mortalità del paziente affetto da sepsi è nettamente diminuita. Una meta-analisi, condotta esaminando gli studi pubblicati riguardo al paziente settico dal 1991 al 2009, ha messo in evidenza come la

mortalità osservata a 28 giorni sia diminuita del 3% ogni anno, scendendo quindi dal 46,9% al 29,2%.²⁷

1.4 Trattamento

Tale miglioramento dell'outcome, ad ogni modo, non è da attribuirsi alla scoperta di un farmaco o di un trattamento specifico da poter utilizzare nel paziente settico.²⁸

Sebbene negli anni si siano susseguiti numerosi studi che hanno cercato di utilizzare, al fine di sviluppare una terapia, le conoscenze che venivano mano a mano acquisite riguardo la fisiopatologia della sepsi, i risultati sono stati alquanto deludenti.

Si è cercato di influire sulla risposta pro-infiammatoria dell'organismo per modificare il decorso della malattia: sono stati sviluppati farmaci che, sperimentati su modelli animali, sembravano diminuire l'intensità della risposta da parte dell'organismo e conseguentemente migliorare l'outcome della sepsi. Tra questi vi sono un inibitore della risposta immune, l'anti-Toll like receptor 4 (TAK242-Resatorvid), e la proteina C ricombinante attivata (rhAPC-drotrecogin alfa).

Quest'ultima è un farmaco, inizialmente approvato per il commercio e poi ritirato, che agisce inibendo la funzione pro coagulante dell'ospite, funzione ritenuta essere co-responsabile del danno d'organo in corso di sepsi. Ad ogni modo, questi farmaci hanno mancato di dimostrarsi clinicamente efficaci una volta utilizzati sull'essere umano.²⁹

Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare tale incongruenza tra i dati ottenuti dalle fasi precliniche di sperimentazione e quelli emersi dall'utilizzo in studi di fase tre. La più verosimile sembra essere la profonda differenza esistente tra il modello animale e la condizione dei soggetti sottoposti al trattamento: se in fase preclinica i farmaci sono testati su animali sani, che non presentano comorbidità, e che non vengono sottoposti a trattamenti antibiotici e rianimatori, i soggetti arruolati negli studi di fase tre sono spesso anziani, presentano numerose comorbidità e sono chiaramente sottoposti ad altri trattamenti.

Se da una parte abbiamo una popolazione piuttosto omogenea, quella animale, dall'altra ne abbiamo una estremamente eterogenea, che spesso differisce non solo nelle caratteristiche anagrafiche ma anche per riserva funzionale d'organo ed origine dell'infezione.²⁸

I punti cardine del trattamento della sepsi, ad oggi, sono quindi costituiti dalla precoce identificazione della malattia, dal trattamento antibiotico e dalle manovre di supporto rianimatorio. Al fine di standardizzare e fornire un riferimento ai medici che si trovano a trattare tale sindrome, dal 2004, sono periodicamente pubblicate le linee guida della Surviving Sepsis Campaign, in cui vengono raccolte tutte le evidenze attualmente disponibili in merito al trattamento della sepsi e sono indicati i punti cardine della terapia, sia della sepsi che dello shock settico.³⁰

2. Lo shock settico

2.1 Definizione

Secondo la definizione elaborata nel 2001, si parla di shock settico quando la condizione di sepsi è associata alla presenza di un'ipotensione resistente ad un'adeguata somministrazione di fluidi. In tale sede, era quindi stato identificato nella perdita della capacità di mantenere un tono vasale adeguato, la caratteristica distinguente lo shock settico dalla sepsi.³¹

La recente revisione della definizione di sepsi ha però portato con se anche una modifica dei criteri diagnostici di shock settico: tale definizione non è più legata esclusivamente all'ipotensione. Si parla di shock settico in caso di una sepsi in cui le modificazioni cardiocircolatorie e metaboliche siano così profonde da aumentare sostanzialmente la mortalità dei pazienti colpiti.¹⁰

Al fine d'identificare tali pazienti sono indicati due criteri:

- La presenza di un'ipotensione tale da richiedere l'uso di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media di 65mmHg
- Il riscontro di un livello di lattati superiore a 2mmol/L

In presenza di tali criteri la mortalità associata all'episodio settico è del 40% circa.¹⁰

2.2 Fisiopatologia

Lo shock settico rappresenta l'evoluzione ultima della sepsi: in questi pazienti, le modificazioni precedentemente descritte come caratterizzanti la sepsi, evolvono e comportano un aggravamento della condizione clinica del paziente colpito. Il rischio di outcome negativo a seguito di shock settico è notevolmente maggiore rispetto a quello della sepsi senza shock.³²

L'aspetto in cui tale evoluzione in senso negativo si rende maggiormente evidente è sicuramente quello del circolo. La definizione stessa di shock, inteso in senso lato e non solo come shock settico, racchiude tale concetto: lo shock è, infatti, l'espressione clinica di un'insufficienza cardiocircolatoria che risulta in un inadeguato utilizzo dell'ossigeno da parte delle cellule.³³

In condizioni fisiologiche, i vasocostrittori come la noradrenalina e l'angiotensina II si legano ed attivano dei recettori presenti a livello delle cellule muscolari lisce vasali. Questi recettori attivano, attraverso proteine G, la cascata di trasduzione del segnale che porta all'apertura dei canali di membrana per il calcio. Questo determina un aumento nella concentrazione intracellulare di calcio. Si forma quindi, nel citosol, un complesso calcio-calmodulina che porta alla fosforilazione delle catene leggere della miosina. Questa fosforilazione permette alla miosina di interagire con l'actina e, di conseguenza, permette la contrazione delle fibrocellule muscolari vasali. Al contrario, i vasodilatatori endogeni come il peptide natriuretico atriale e l'ossido nitrico determinano defosforilazione della miosina.

L'ossido nitrico lega in maniera competitiva ed attiva l'enzima solubile guanilato ciclasi (GCs), l'attivazione di questo enzima determina la formazione di guanosina monofosfato ciclica (cGMP) che, a sua volta, attiva una proteina kinasi G. Tale attivazione favorisce il re uptake di calcio, che, a sua volta, determina una minore fosforilazione della miosina e permette, in ultima istanza, il rilascio della cellula muscolare liscia.

Fisiologicamente, l'ossido nitrico è continuamente prodotto in piccole quantità, a partire dall'aminoacido l-arginina, dall'enzima calcio dipendente ossido nitrico sintetasi (NOS). Questo enzima gioca un ruolo fondamentale nel controllo del tono vascolare. Vi sono due forme di NOS: una forma costitutiva (cNOS), di cui vi sono due isoforme e che si trova a livello neuronale ed endoteliale, ed una forma inducibile (iNOS), che si trova nelle cellule del sistema immune, nel muscolo liscio e nell'endotelio.

La produzione di iNOS può essere innescata dall'endotossina e da alcune citochine come l'IL-1, l'IL-6, il TNF α e l'IFN- γ . Un aumento nei livelli di questi mediatori è presente quando il paziente è sottoposto a bypass cardiopolmonare ed in corso di sepsi.

Se l'enzima costitutivo cNOS è sottoposto ad un controllo via feedback negativo, lo stesso non si può dire per l'enzima iNOS. In presenza di uno stato infiammatorio

severo, la produzione di ossido nitrico aumenta a causa dell'aumentata espressione dell'iNOS a livello endoteliale e nelle cellule vasali lisce. Ciò comporta vasodilatazione sistemica.

Tale effetto è da imputare ad una molto più marcata capacità, da parte dell'iNOS rispetto alla cNOS, di produrre ossido nitrico. Inoltre l'iNOS lega in modo irreversibile la calmodulina impedendo l'interazione di quest'ultima con il calcio ed antagonizzando ulteriormente la contrazione vasale.

Vi sono poi altri meccanismi che concorrono a determinare la perdita del tono vasale: si ha l'attivazione di alcuni canali per il potassio ATP dipendenti, presenti a livello della membrana plasmatica delle cellule muscolari lisce vasali, ed un deficit di ADH.

Nello shock settico l'attivazione incontrollata di iNOS non determina solo vasodilatazione ma anche: depressione miocardica, iporesponsività vascolare nei confronti dei vasopressori ed aumento della permeabilità vascolare.

Ad ogni modo, trattamenti che avevano come target l'iperpressione di iNOS nello shock settico, hanno portato a scarsi risultati: l'utilizzo in un trial di fase tre, di analoghi del l-arginina come inibitori non selettivi di iNOS, ha messo in evidenza una maggiore mortalità nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo a cui era stato somministrato il placebo.

La diminuita produzione di ossido nitrico, se da un lato determina un miglioramento delle resistenze vascolari sistemiche, dall'altro comporta una riduzione della portata ed ha effetti negativi sull'ossigenazione tissutale. Secondo alcuni autori l'ossido nitrico, in corso di shock settico, è responsabile del mantenimento del flusso sanguigno nelle aree ischemiche, soprattutto a livello del microcircolo. Sarebbe inoltre responsabile dell'eliminazione di specie reattive dell'ossigeno ed avrebbe un'azione favorente l'eliminazione del patogeno in quanto stimolante l'attività macrofagica.³⁴

In corso di sepsi, infatti, non si ha soltanto un'alterazione a carico del metabolismo dell'ossido nitrico, ma anche profonde modificazioni a carico del microcircolo.

Rispetto alla condizione fisiologica, in cui si ha una rete di capillari i cui vasi ricevono tutti un certo flusso di sangue, in corso di sepsi si può osservare una diminuzione della densità capillare ed un'eterogenea distribuzione del flusso.

Alcuni tratti della rete capillare sono raggiunti solo in modo intermittente dal flusso sanguigno mentre altri rimangono normalmente pervi. Si tratta di un processo dinamico per cui vi sono continue oscillazioni nell'ossigenazione dei vari tessuti.

Queste alterazioni sono state osservate sperimentalmente dopo l'iniezione di endotossina o di batteri in roditori ed in animali di maggiori dimensioni.

Nell'uomo è stato visto che, tale effetto, va a colpire praticamente tutti gli organi: pelle, muscolo, occhio, lingua, intestino, fegato, cuore e SNC. Di conseguenza, si ritiene che, alla base di tali modificazioni, vi sia un meccanismo fisiopatologico comune.

La riduzione della densità capillare comporta una maggiore distanza tra il vaso e la cellula che deve ricevere l'ossigeno. Inoltre, il flusso a livello microvascolare è estremamente eterogeneo. Questo comporta la simultanea presenza di capillari ben perfusi e capillari non perfusi. Da ciò deriva che, seppure il flusso totale all'organo è conservato, vi possano essere zone ischemiche.

Tale eterogeneità è cruciale, comporta una maggiore severità delle alterazioni determinate dalla diminuita ossigenazione tissutale rispetto a quelle che potrebbero derivare da una diminuzione globale della perfusione.

L'alterazione del microcircolo gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della disfunzione d'organo, può condurre ad un danno cellulare.

La scomparsa di queste alterazioni microcircolatorie si associa ad una riduzione dei livelli di lattati circolanti e di NADH, confermando la supposizione che le alterazioni del microcircolo siano responsabili della difficile ossigenazione tissutale presente nel paziente settico. Diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra la severità della

disfunzione microvascolare e lo sviluppo sia della disfunzione d'organo che di una maggiore mortalità.

La disfunzione endoteliale è il meccanismo chiave alla base di tali modificazioni a carico del microcircolo. Nella sepsi si ha una diminuzione nella sensibilità di queste cellule nei confronti degli stimoli vasoattivi, che normalmente partecipano al mantenimento di un normale tono vascolare.

Si ha inoltre un'alterazione a carico della capacità delle cellule dell'endotelio di comunicare. Se normalmente si ha un adeguamento della perfusione alle necessità tissutali si deve, sia alla raccolta di stimoli da parte di terminazioni nervose perivascolari, che alla trasmissione d'informazioni tra le cellule endoteliali stesse.

In corso di sepsi, la comunicazione tra le cellule endoteliali è nettamente diminuita ma, tale fenomeno, è completamente reversibile in caso di risoluzione dell'infezione. Inoltre, nella sepsi si hanno alterazioni a carico delle normali interazioni tra superficie endoteliale e cellule circolanti nel torrente ematico.

A determinare la disfunzione del microcircolo sembra contribuire l'attivazione della cascata coagulativa: quest'attivazione può andare ad agire assieme alle cellule circolanti nel sangue, la cui capacità di adesione all'endotelio è aumentata in corso di sepsi, per ostacolare il normale flusso sanguigno.

I meccanismi implicati nella disfunzione dell'endotelio sono numerosi e complessi, inoltre, alcuni di essi, svolgono un ruolo protettivo nei confronti dell'infezione. Ad esempio, l'adesione dei leucociti e la maggiore permeabilità vascolare permettono a tali cellule di penetrare nei tessuti ed uccidere i batteri. Di conseguenza, la completa inibizione dei fattori responsabili delle modificazioni del microcircolo non sembra un approccio razionale. È necessaria piuttosto una modulazione di tale processo.³⁵

Il fisiologico apporto di nutrienti, di cui è normalmente incaricato il sistema circolatorio, viene alterato da tali disfunzioni del sistema capillare: per questo le conseguenze sistemiche della sepsi analizzate nel precedente capitolo, nella maggior

parte dei casi, possono essere ricondotte, o comunque sono favorite, dall'alterazione sistemica dell'emodinamica, intesa sia come macro che come microcircolo.³⁶

2.3 Trattamento

In corso di shock settico l'alterazione a carico del circolo è una delle prime problematiche che viene affrontata. Questo, non solo per la sua gravità, ma anche in quanto fattore influente su tutte le altre disfunzioni d'organo che si possono sviluppare in corso di shock settico.

Durante le prime 6 ore di trattamento, secondo le linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC), si deve cercare di raggiungere:

- Una pressione venosa centrale (CVP) di 8-12 mmHg
- Una pressione sistolica media (MAP) di 65 mmHg
- Una diuresi di 0,5 ml/kg/h
- Una saturazione in vena cava superiore (ScvO₂) superiore al 70% o una saturazione venosa mista (SvO₂) superiore al 65%

Si deve inoltre cercare di portare alla normalizzazione i lattati nei pazienti che presentino alterazioni marcate a carico di tale parametro. Per fare ciò è necessario correggere l'ipovolemia.³⁰

La somministrazione di fluidi è essenziale per correggere l'ipovolemia, sia assoluta che relativa. La prima può essere dovuta a perdite esterne (sudorazione, diarrea) oppure interne (edema, versamenti), la seconda è legata alla vasodilatazione. Il tipico pattern emodinamico dello shock distributivo è caratterizzato dall'associazione di un elevato cardiac output ad una marcata vasodilatazione. Di conseguenza, la somministrazione di fluidi permette di ripristinare parzialmente il volume effettivo circolante e rallentare l'iperdinamia del circolo di questi pazienti.

Una scarsa somministrazione di fluidi si associa ad un peggior outcome. Ad ogni modo, un'eccessiva somministrazione può essere altrettanto dannosa. Questa può comportare: edema, anche a livello polmonare, ostacolare la guarigione di ferite e ridurre la funzione intestinale.

Si deve quindi bilanciare la somministrazione di fluidi in base alle condizioni ed allo stadio della rianimazione del paziente. Si devono somministrare più fluidi nelle prime fasi di trattamento e poi diminuire le infusioni per evitare di sovraccaricare il sistema e favorire la trasudazione.

Sono state identificate quattro fasi nella rianimazione del paziente settico:

- **Salvage:** in questa prima fase sono somministrati fluidi ad una velocità di 25-30 ml/kg. I cristalloidi sono i fluidi di prima scelta;
- **Optimization:** la necessità di ulteriori fluidi è regolata valutando la risposta del paziente stesso alla somministrazione;
- **Stabilization:** non appena il paziente è stato stabilizzato la somministrazione di fluidi deve essere gradualmente diminuita;
- **De-escalation;**³⁷

Tale graduale riduzione nell'apporto di fluidi è fondamentale. Recenti studi hanno infatti evidenziato come, un bilancio idrico persistentemente positivo, si associ ad una maggiore mortalità nel paziente settico.³⁸

Poiché, per la definizione stessa di shock settico, i pazienti che presentano tale condizione non sono in grado di mantenere una pressione sistolica media maggiore di 65 mmHg grazie alla sola somministrazione di fluidi, in caso di shock settico sono impiegati farmaci vasoattivi.

Questi farmaci sono necessari per la rianimazione e per sostenere la perfusione in presenza di una marcata ipoperfusione. Al di sotto di una certa soglia di MAP, infatti, è persa l'autoregolazione di alcuni distretti critici e la perfusione diventa direttamente dipendente dalla pressione.

I vasopressori devono essere titolati per portare il paziente ad una MAP di 65 mmHg. In alcuni soggetti, ipertesi o aterosclerotici, tale target può essere superiore, viceversa in soggetti normotesi, giovani, precedentemente sani, può essere accettata anche una MAP inferiore.

Il vasopressore di prima scelta è la noradrenalina. Nel caso questa non sia sufficiente o non sia disponibile, si può associare o sostituire con l'adrenalina.

La vasopressina può essere associata alla noradrenalina con l'intento di raggiungere la pressione arteriosa media target oppure per diminuire la dose di noradrenalina somministrata. La vasopressina non è raccomandata come monoterapia in alternativa alla noradrenalina e dosi superiori a 0,03-0,04 U/min dovrebbero essere riservate ad una terapia di salvataggio.

La dopamina può essere utilizzata come vasopressore, in alternativa alla noradrenalina, solo in pazienti estremamente sezionati, a basso rischio per tachiaritmie o bradicardia.³⁰

Tale raccomandazione deriva dal fatto che, studi di confronto tra la noradrenalina e la dopamina come vasopressore nello shock settico, hanno messo in evidenza una diminuzione dell'11% della mortalità da tutte le cause a 28 giorni in caso di utilizzo di noradrenalina piuttosto che di dopamina.

La dopamina comporta un rischio più che doppio di effetti avversi, in particolare di aritmie. Inoltre, il profilo emodinamico della noradrenalina, è più favorevole: determina una riduzione dei lattati ed aumenta la CVP e la diuresi in confronto a tutti gli altri vasopressori.³⁹

Oltre ai farmaci vasopressori, in corso di shock settico, è possibile agire sul circolo mediante l'utilizzo d'inotropi.

Riguardo l'utilizzo di inotropi, le linee guida della SSC consigliano, in presenza di disfunzione miocardica, l'utilizzo di un'infusione di dobutamina (fino a 20 mcg/kg) in aggiunta alla terapia con vasoattivi. In particolare è indicato il loro utilizzo in presenza di un aumento delle pressioni di riempimento e di una diminuzione del cardiac output. È inoltre raccomandato in presenza di segni di ipoperfusione nonostante il raggiungimento di un adeguato volume effettivo circolante e pressione arteriosa media.³⁰

Oltre alla dobutamina, da diversi anni in utilizzo per il trattamento dello shock settico, sono disponibili altri due inotropi di più recente introduzione: il milrinone ed il levosimendan.

La dobutamina ed il milrinone hanno un'efficacia simile nell'aumentare la portata cardiaca e nel diminuire le pressioni di riempimento, ad ogni modo, il milrinone causa una significativa vasodilatazione. Viceversa, la dobutamina, poiché stimola i recettori adrenergici, può determinare tachicardia o aritmie.⁴⁰

Il levosimendan si differenzia dagli altri due inotropi sia per gli effetti farmacologici che per la modalità di azione. La dobutamina ed il milrinone, infatti, aumentano la disponibilità a livello cellulare di cAMP, il levosimendan, invece, è un calcio sensibilizzante.

Il levosimendan sembra ripristinare, almeno parzialmente, la capacità contrattile cardiaca, il rilassamento cellulare ed il normale riempimento diastolico, senza comportare alcuna alterazione a carico delle resistenze vascolari periferiche. La dobutamina ed il milrinone hanno un effetto positivo sulla gettata sistolica ma non sono altrettanto efficaci nel ripristinare la normale funzione diastolica.⁴¹

Ai farmaci utilizzati per il sostegno del circolo, si aggiungono tutti i trattamenti volti al sostegno delle varie funzioni d'organo che possono essere compromesse in corso di shock settico, ed ovviamente tutti i trattamenti finalizzati all'eradicazione dell'infezione.³⁰

3. La fibrillazione atriale

3.1 Epidemiologia

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente nella popolazione generale: ha un'incidenza di 77,5 casi l'anno su 100.000 abitanti negli uomini e di 59,5 su 100.000 nelle donne.

È caratterizzata da una disorganizzazione nella depolarizzazione atriale che determina l'assenza di un'effettiva contrazione atriale e la comparsa di un ritmo rapido e caotico. La sua presenza può essere sintomatica o meno. L'impatto della FA sulla salute pubblica è piuttosto importante in quanto, la sua presenza, si associa ad un aumento significativo della mortalità e della morbilità.

Può comportare frequenti ospedalizzazioni ed aumenta la mortalità legata a complicanze cardiovascolari potenzialmente fatali. Questi pazienti possono andare incontro ad eventi tromboembolici, scompenso cardiaco e morte improvvisa. La FA, inoltre, aumenta il rischio d'ictus tromboembolico di circa cinque volte, indipendentemente dall'età, ed è responsabile di almeno il 16% degli ictus in Europa e negli USA.⁴²

3.2 Fisiopatologia

Lo sviluppo di FA richiede la presenza sia di un trigger che di un substrato suscettibile. Il trigger che scatena e mantiene la FA è generalmente, ma non esclusivamente, una maggiore attività elettrica a livello dei cardiomiociti posti in prossimità dello sbocco delle vene polmonari. La FA è spesso sostenuta da un meccanismo driver, che può essere costituito da un foco ectopico oppure da una via di rientro che va ad operare su un substrato vulnerabile.

L'ipereccitazione di questi miociti sembra avanzare, attraverso le cellule suscettibili, con un movimento ad anello o a spirale. Questo mantiene l'aritmia e favorisce le modificazioni strutturali dell'atrio.

La persistenza della FA, con un ritmo atriale che può oscillare tra i 350 ed i 600bpm, comporta lo sviluppo di modificazioni elettrofisiologiche. Si hanno alterazioni a

carico delle varie correnti al potassio responsabili della depolarizzazione e della ripolarizzazione dei miocardiociti.

Il risultato di queste modificazioni nelle correnti ioniche è un accorciamento del potenziale d'azione e del periodo di effettiva refrattarietà, ciò favorisce il mantenimento della FA.

Tale rimodellamento elettrofisiologico è assente quando il cuore è in ritmo sinusale ed è meno marcato quando la FA è parossistica. Questo è probabilmente dovuto alla reversibilità di tali modificazioni durante gli intervalli liberi dall'aritmia. Il rimodellamento elettrico può avvenire in uno spazio di ore, giorni o settimane dall'insorgenza dell'aritmia, a seconda di quella che è la risposta dei canali ionici.

La FA si accompagna inoltre ad un rimodellamento strutturale: si ha ipertrofia e fibrosi a carico del tessuto miocardico. Diversamente da ciò che avviene per le modificazioni elettrofisiologiche, queste alterazioni avvengono più lentamente, nel corso di mesi o anni. Inoltre sembrano essere associate ad età, ipertensione ed altre comorbidity a carico del sistema cardiovascolare.

I meccanismi molecolari alla base di questo processo di rimodellamento strutturale non sono pienamente compresi, ad ogni modo, sembra essere coinvolto lo sviluppo di fibrosi. Questo sarebbe legato all'interazione tra cardiomiociti e miofibroblasti.

In effetti, la FA promuove la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti, che secernono una maggiore quantità di collagene rispetto ai fibroblasti. Inoltre, i miofibroblasti esprimono alcuni canali di membrana per il potassio ed esercitano un'azione paracrina sulle cellule miocardiche. Questa interazione, tra miofibroblasti e cardiomiociti, è critica, sia per le modificazioni elettrofisiologiche e strutturali dell'atrio, che per il mantenimento delle vie di rientro dell'impulso elettrico.⁴²

3.3 Fattori favorevoli l'insorgenza

La fibrillazione atriale è comunemente associata a diverse condizioni e patologie, la sua incidenza è aumentata in presenza di: insufficienza mitralica, cardiomiopatia

ipertensiva, malattia coronarica, diabete mellito, scompenso cardiaco, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa, alterazioni cardiache congenite, malattia renale cronica, ipertiroidismo, sindrome delle apnee ostruttive notturne ed obesità.

La fibrillazione atriale si può manifestare, inoltre, in presenza di varie altre patologie cardiopolmonari come: embolia polmonare, BPCO, miocardite e pericardite. Si riscontra inoltre in corso di alterazioni elettrolitiche quali ipokaliemia ed ipomagnesemia. Anche l'alcol sembra essere un altro fattore favorente l'insorgenza dell'aritmia, lo stesso si può dire di un intervento chirurgico, in particolare se cardiocirurgico.⁴³

Tutte queste condizioni e la FA condividono alcuni fattori di rischio tra cui la presenza di patologie cardiovascolari e l'invecchiamento. Inoltre, tutte queste patologie si associano ad una disfunzione autonoma o elettrolitica ed ad uno stato di infiammazione cronica. L'infiammazione è dunque il comune denominatore di tutte queste condizioni e potrebbe essere il fattore più importante.⁴⁴

3.4 La fibrillazione atriale e l'infiammazione

I primi autori ad ipotizzare un collegamento tra la fibrillazione atriale e l'infiammazione furono Bruins et al. Osservarono una notevole incidenza di aritmie durante la seconda-terza giornata del decorso post operatorio dopo bypass aorto-coronarico. Ipotizzarono quindi che queste potessero essere legate allo stato infiammatorio sistemico testimoniato da un aumento dei livelli di PCR.⁴⁵

La PCR è una proteina di fase acuta e la sua concentrazione è direttamente correlata con la presenza di uno stato infiammatorio. In seguito alle osservazioni di Bruins et al, fu effettuato uno studio per verificare se tale aumento della PCR fosse riscontrabile anche nei pazienti non chirurgici con fibrillazione atriale e, tale associazione, fu confermata. Inoltre, fu visto che, i pazienti con FA persistente, avevano livelli di PCR più elevati dei pazienti con FA parossistica ed, entrambi i gruppi, avevano concentrazioni sieriche di PCR maggiori rispetto ai controlli.⁴⁶

La PCR elevata è considerata un fattore predittivo di elevata probabilità di recidiva di FA dopo cardioversione, anche dopo aver corretto la sua concentrazione per numerosi fattori di rischio come l'ipertensione e la malattia coronarica.⁴⁷

3.5 Meccanismo d'interazione tra infiammazione e FA

Come l'infiammazione possa favorire l'insorgenza ed il mantenimento della fibrillazione atriale non è ancora ben chiaro: due sono le vie di trasmissione del segnale potenzialmente implicate.

3.5.1 NF- κ B e citochine proinfiammatorie

Il fattore nucleare NF- κ B, un fattore di trascrizione delle cellule B attivate, è una molecola cruciale nella via di trasmissione del segnale infiammatorio. Sia le citochine proinfiammatorie che i ROS sono in grado di attivarlo. La sua traslocazione nucleare aumenta l'espressione genica di alcune citochine proinfiammatorie e determina un ulteriore aumento dello stato infiammatorio. Queste citochine, a loro volta, determinano la produzione di fattore tissutale favorendo l'attivazione della protrombina.

Inoltre, le citochine proinfiammatorie possono indurre apoptosi. La morte per apoptosi dei cardiomiociti è accompagnata da un reclutamento di fibroblasti e da una deposizione di matrice extracellulare, con conseguente fibrosi. L'infiammazione e la fibrosi sono intrecciate e, potenzialmente, condividono alcuni tratti delle cascate di trasmissione del segnale.

Il TNF α induce fibrosi atriale attraverso l'attivazione della via di trasmissione TGF β /Smad2/3. Inoltre, il TNF α regola l'attività di alcune metallo proteasi e, quindi, la degradazione della matrice extracellulare.

NF- κ B sembra essere in grado di regolare anche l'espressione di alcune subunità dei canali per il sodio, questo sembra contribuire al remodeling elettrico associato alla FA.⁴⁸

3.5.2 ROS

La presenza di marker di stress ossidativo è stata riscontrata nei pazienti con FA e gli antiossidanti sono stati dimostrati essere in grado di arrestare parzialmente il remodeling elettrico atriale in modelli animali.

Studi volti ad identificare la sorgente di produzione di tali ROS in corso di FA, hanno evidenziato l'importanza dell'attività di NOX2/4, aumentata in corso di FA.

L'attivazione dei leucociti, determinata dallo stato infiammatorio sistemico, promuove la produzione di mediatori dell'infiammazione che comportano anche l'attivazione di NOX e, quindi, la produzione di ROS. Tale attivazione linfocitica provoca anche l'espressione di fattori di crescita e di altri ormoni. Molteplici studi hanno dimostrato il ruolo svolto da NOX nel regolare la funzione dell'angiotensina II.⁴⁹

L'angiotensina II ed i ROS contribuiscono a determinare anomalie nel flusso del calcio e ad aumentano la sua quota intracellulare. Questo causa un'ipocontrattilità atriale e porta all'attivazione di vie del segnale calcio-dipendenti.

Tra queste vi è la via che conduce all'attivazione del fattore nucleare delle cellule T attivate (NFAT), questo, a sua volta, determina la soppressione dell'espressione del gene codificante per le subunità del canale del calcio di tipo L. Ciò causa una riduzione nella corrente al calcio normalmente transitante attraverso tale canale. Tale alterazione determina una diminuzione nella durata del potenziale d'azione e favorisce l'instaurarsi delle alterazioni elettriche tipiche della FA.

Il fattore NFAT, inoltre, è in grado di determinare una downregolazione della trascrizione del microRNA-26, disinibendo così la traduzione di Kir2.1 e TRPC3, due proteine favorevoli al remodeling elettrico e la fibrosi miocardica.

L'ATII, attraverso l'attivazione dell'asse Smad2/3, aumenta la produzione del TGF β e di proteine della matrice extracellulare, con conseguente stimolo del processo di fibrosi miocardica.⁴⁸

3.6 Prima l'uovo o la gallina?

Nonostante sia ormai abbastanza chiara l'esistenza di una profonda interazione tra lo stato infiammatorio e le modificazioni atriali, sia elettriche che strutturali, associate con la fibrillazione atriale, vi sono opinioni discordanti riguardo al nesso causale esistente tra questi due fenomeni. La fibrillazione atriale è scatenata dallo stato infiammatorio oppure è la fibrillazione stessa a determinare un'attivazione di tali sistemi?

Riportiamo qui alcune delle argomentazioni proposte in una Review di Galea et al. a sostegno di entrambe le ipotesi.⁸

Argomentazioni a favore del ruolo causante dell'infiammazione nell'insorgenza della FA:

- La prevalenza della FA è maggiore in presenza di stati di infiammazione sistemica come in seguito a cardiocirurgia, in corso di miocardite, di pericardite e nella sepsi;
- La concentrazione sierica della PCR è correlata con la probabilità d'insorgenza e di recidiva di FA;
- La terapia immunosoppressiva con glucocorticoidi riduce la recidiva di FA e, questo effetto antiaritmico, si associa ad una diminuzione nei livelli di PCR. Uno studio, in cui erano somministrati corticosteroidi a pazienti in procinto di essere sottoposti a bypass aorto coronario, ha messo in evidenza una diminuzione nell'incidenza di FA nel post operatorio rispetto al gruppo di controllo;⁵⁰
- Le statine hanno spiccate proprietà antinfiammatorie. Nello studio JUPITER, la loro somministrazione a pazienti con evidenza di stato infiammatorio sistemico (PCR sierica > di 2 mg/dl), è stata associata con una riduzione del 27% del rischio relativo di sviluppare FA rispetto al gruppo trattato con placebo.⁵¹ Proprio per tali attività antinfiammatorie le statine sono raccomandate nel trattamento dei pazienti sottoposti a bypass aorto coronario;
- Le citochine proinfiammatorie hanno un effetto aritmogenico sul miocardio atriale. Esperimenti condotti sul miocardio canino hanno messo in evidenza

come, la presenza di mediatori dell'inflammatione, a livello tissutale, determini una riduzione rapida e reversibile nella velocità di conduzione dell'impulso elettrico tra i cardiomiociti;⁵²

Argomentazioni contrarie al ruolo patogenetico dell'inflammatione nell'FA:

- Il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale determina una diminuzione dei livelli sierici di PCR. Kallergis et al., esaminando i livelli di PCR in pazienti sottoposti a cardioversione al momento del trattamento e ad un mese dalla procedura, hanno messo in evidenza come, i pazienti permasti in ritmo sinusale, mostrino una diminuzione nei livelli di PCR. Viceversa, i pazienti in cui la FA era recidivata, avevano livelli di PCR persistentemente aumentati.⁵³ Ciò sembra suggerire che sia la fibrillazione stessa a determinare l'inflammatione e non viceversa;
- Alcuni studi non sono stati in grado di rilevare una differenza nei livelli di PCR tra pazienti con FA persistente ed FA parossistica. Inoltre vi è uno studio condotto in pazienti con FA isolata che ha messo in evidenza come la presenza di FA fosse il solo fattore indipendente in grado di predire la presenza di elevati livelli di PCR;⁵⁴

Nonostante non vi siano ipotesi conclusive riguardo il meccanismo tramite il quale la FA determinerebbe inflammatione, è stato ipotizzato che il sovraccarico intracellulare di calcio, che può essere determinato a livello dei miociti dalla FA, possa condurre a morte cellulare tramite l'attivazione di alcune proteasi e mediante il legame, possibile in presenza di calcio, della PCR ad alcuni costituenti della membrana cellulare. Questo determinerebbe una disfunzione della membrana stessa che potrebbe portare, in ultima analisi, all'apoptosi della cellula ed all'innescò di una moderata risposta infiammatoria.⁸

Sebbene non sia ancora possibile stabilire quale delle due ipotesi riguardo la relazione tra inflammatione ed FA sia corretta, è innegabile, come deducibile dai meccanismi descritti nelle pagine precedenti, che la fibrillazione e l'inflammatione siano due condizioni profondamente intrecciate e che, tra le due, s'innescò un circolo che tende a sostenersi e mantenersi vicendevolmente.

Nonostante le evidenze a sostegno della connessione tra infiammazione ed FA, il ruolo patogenetico dell'infiammazione nei confronti della FA rimane discutibile. Ad ogni modo, sulla base delle attuali evidenze, è probabile che l'infiammazione sia implicata nel remodeling elettrico e strutturale atriale, processo fondamentale per lo sviluppo ed il mantenimento della fibrillazione atriale. L'aritmia, a sua volta, è in grado di determinare una risposta infiammatoria che contribuisce al progredire di tale processo di remodeling.⁸

4. La fibrillazione atriale in corso di shock settico

4.1 Incidenza

Il primo studio che si è proposto di analizzare l'incidenza della fibrillazione atriale in una popolazione mista, medica e chirurgica, di pazienti con sepsi, ha rilevato un'incidenza di FA del 5,8%.

Le due popolazioni, fibrillanti e non, sono risultate simili in quanto ad età e gravità, misurata secondo APACHE II, anche se, in questo parametro, vi era una certa tendenza a valori più elevati nella popolazione dei pazienti fibrillanti.

Per quanto riguarda la mortalità, in questo studio, è stata messa in evidenza una minore sopravvivenza nel gruppo dei pazienti che sviluppavano FA, questi pazienti, inoltre, si presentavano più frequentemente in condizione di shock settico.

Lo sviluppo di FA si associava ad una più lunga permanenza in terapia intensiva ed ad un maggiore bisogno di supporto ventilatorio.⁶

Uno studio successivo, in cui l'incidenza della fibrillazione atriale è stata calcolata separatamente per i pazienti con shock settico, sepsi grave e sepsi, ha evidenziato un'incidenza rispettivamente del 37%, 23% e 14%. In questo studio, inoltre, è stato confermato quanto visto dallo studio precedente riguardo la gravità di questi pazienti. È stata messa in evidenza una differenza statisticamente significativa nello score APACHE II tra i pazienti che sviluppavano FA e quelli che restavano in ritmo sinusale: i pazienti con FA avevano un punteggio più elevato.⁵⁵

4.2 Meccanismo di correlazione

In questi studi, sebbene si evidenzi la relazione tra FA e shock settico, non sono proposte ipotesi che spieghino la base di tale correlazione.

Ad ogni modo, poiché i primi studi che mettevano in rapporto lo sviluppo di fibrillazione atriale con la presenza di uno stato infiammatorio sistemico erano già disponibili,⁴⁶ sulla base di queste evidenze, è stata condotta un'indagine riguardo il livello di PCR nei pazienti con shock settico che sviluppavano FA e, più in generale, sulle caratteristiche cliniche di questi pazienti.

Questo studio ha evidenziato una prevalenza generale di FA di nuova insorgenza in terapia intensiva (TI) del 7,8%. Nella popolazione colpita da shock settico, tale percentuale aumenta al 46%. Calcolando invece la prevalenza generale della FA in TI, escludendo i pazienti colpiti da shock settico, questa scende al 4,5%.

Confrontando i pazienti con shock settico che sviluppano FA con quelli che rimangono in ritmo sinusale, è stato notato che i pazienti con FA sono più anziani e soffrono spesso d'ipertensione. Inoltre hanno un punteggio SOFA all'ammissione statisticamente più elevato dei pazienti che non sviluppano FA. Questa differenza non è però rilevata dal punteggio SAPS II all'ammissione.

Non sono state rilevate differenze nella dose di noradrenalina somministrata né nella necessità di ricorrere ad inotropi quali la dobutamina. Inoltre, non sono state rilevate anomalie idro elettrolitiche al momento dell'insorgenza dell'aritmia.

I livelli di PCR sono risultati più elevati al momento dell'insorgenza dell'aritmia, sia nei pazienti che sviluppavano FA in corso di shock settico, che nei pazienti che sviluppavano FA al di fuori di un episodio settico. Inoltre, nei pazienti con FA in corso di shock settico, è stato riscontrato un aumento progressivo dei livelli di PCR prima dell'insorgenza dell'episodio di FA. Ad ogni modo, non vi sono differenze nella concentrazione sierica massima di PCR raggiunta nei pazienti con shock settico che sviluppano FA e quelli che rimangono in ritmo sinusale.

Per quanto riguarda la mortalità, tra i 23 pazienti con shock settico e FA di nuova insorgenza, sono stati registrati 10 decessi. Nel gruppo dei pazienti che rimaneva in ritmo sinusale, invece, su 27 pazienti si sono verificate 6 morti. Questa differenza non ha però raggiunto una diversità statisticamente significativa ($p=0,14$).

Un follow up a due anni ha inoltre rilevato una tendenza ad una maggiore mortalità nel gruppo dei pazienti che avevano sviluppato FA durante l'episodio settico ma, anche in questo caso, la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,075$).

Analizzando il decorso dei pazienti con FA e shock settico, è stato visto che, coloro che superavano l'evento, permanevano più a lungo in terapia intensiva se confrontati con i pazienti con shock settico che non sviluppavano FA.

In questi pazienti la FA è stata trattata con cardioversione elettrica sia che il paziente fosse in shock settico sia che facesse parte del gruppo dei fibrillanti non settici. La cardioversione è stata combinata con l'utilizzo di alcuni farmaci tra cui l'amiodarone, la digitale ed i β bloccanti.

Il ritmo sinusale è stato ripristinato in 42 pazienti su 47, la mancata efficacia della cardioversione è risultata essere associata ad una maggiore mortalità: dei 7 pazienti in cui è permasta la fibrillazione 5 sono deceduti contro i 9 tra i 42 pazienti in cui il ritmo sinusale è stato ripristinato efficacemente.⁵⁶

Questo studio è stato uno dei primi ad indagare l'attivazione dei sistemi dell'infiammazione, in una popolazione di pazienti settici, in relazione all'insorgenza di FA.

Il punteggio SOFA più elevato nei pazienti con shock settico e FA di recente insorgenza indica che, presumibilmente, vi è un'associazione tra la severità della malattia e lo sviluppo di FA. Inoltre, solo una piccola percentuale dei pazienti che ha sviluppato l'aritmia aveva un'anamnesi positiva per scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica o malattia valvolare.

Di conseguenza, sembra che i comuni fattori di rischio per lo sviluppo di FA, in questo caso, non giochino un ruolo di grande importanza. Questo favorisce l'ipotesi, supportata dai dati riscontrati riguardo ai livelli di PCR in questi pazienti, che l'infiammazione possa innescare lo sviluppo di FA nel paziente critico.

A tal riguardo, particolarmente significativo è il fatto che anche i pazienti non settici che sviluppavano FA hanno mostrato concentrazioni sieriche di PCR marcatamente aumentate.

Il fatto, però, che non siano state riscontrate differenze nei livelli massimi di PCR raggiunti dai pazienti settici fibrillanti e non fibrillanti, fa supporre che vi siano altri fattori che contribuiscono allo sviluppo di FA nel paziente critico.⁵⁶

Tra questi fattori potrebbe essere compresa anche la natura stessa dell'infezione: uno studio, condotto iniettando LPS a livello peritoneale nei topi, ha messo in evidenza come tale molecola sia in grado, non solo di determinare modificazioni emodinamiche quali tachicardia ed ipotensione, ma di causare anche una down regolazione del gene codificante per i canali del calcio di tipo L e, quindi, un accorciamento del potenziale d'azione dei cardiomiociti.⁵⁷

4.3 FA: un fattore prognostico negativo?

Nonostante la prevalenza dell'aritmia in corso di shock settico, continua ad essere controverso il suo effetto sull'outcome dei pazienti che la sviluppano. Gli studi esistenti al riguardo hanno messo in evidenza risultati contrastanti: ve ne sono sia a testimone di un aumento della mortalità nei pazienti che sviluppano FA in corso di shock settico⁶ che contrari a questa ipotesi.^{56, 58, 59}

Ciò che è ormai abbastanza evidente è l'aumento esponenziale dell'incidenza dell'aritmia in associazione ad una maggiore gravità del paziente. Se già alcuni studi, condotti su campioni di piccole-medie dimensioni, avevano registrato un diverso tasso d'incidenza a seconda che fossero considerati i pazienti con sepsi, sepsi grave o shock settico,⁵⁵ un'analisi condotta analizzando i dati di 60.209 pazienti, andati incontro ad ospedalizzazione per sepsi tra il 2004 ed il 2007 negli Stati Uniti, ha confermato su larga scala questo dato.⁶⁰

Questo studio ha registrato, tramite i record analizzati, una prevalenza generale di FA nei pazienti ospedalizzati per sepsi, del 25,5%, di questi il 18,3% aveva già presentato in passato un episodio di fibrillazione atriale mentre il 7,2% era al primo riscontro dell'aritmia.

I pazienti ricoverati in terapia intensiva hanno mostrato una prevalenza ed un'incidenza di FA molto maggiore. Se dividiamo la popolazione analizzata in base

all'ingresso di TI, possiamo vedere come l'incidenza generale di FA sia del 20,8%, nei pazienti che non hanno avuto necessità della TI, e del 31,6% in quelli ricoverati in TI.

Tale differenza si mantiene se si vanno ad analizzare le sole FA di nuova insorgenza: in questo caso il tasso d'incidenza registrato è del 4,4% nella popolazione non in TI e del 10,7% nei pazienti ricoverati in TI. Tale incidenza rimane significativamente differente pur aggiustando i dati per l'età ed il sesso dei pazienti ricoverati.

Tra i fattori associati alla comparsa dell'aritmia, tale studio ha individuato, oltre all'età ed alla razza caucasica: lo sviluppo di una disfunzione d'organo acuta, l'endocardite, una precedente chirurgia per BPAC, il ricovero in TI, la necessità di ventilazione meccanica e l'inserimento di un catetere a livello delle sezioni cardiache destre. La maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari come: lo scompenso cardiaco, l'infarto del miocardio, l'ipertensione e le valvulopatie non sono stati associati ad un maggior rischio di sviluppo di FA in corso di sepsi.

Da queste osservazioni possiamo dedurre che, i pazienti che sviluppano FA in corso di sepsi, hanno un profilo di fattori rischio differente da ciò che è comunemente associato ad una maggiore incidenza di FA nella popolazione generale. Questo va a supporto dell'idea che la FA di nuova insorgenza in corso di sepsi abbia dei differenti meccanismi di malattia rispetto alla FA che insorge nel paziente non settico.⁶⁰

Questo studio non ha indagato la mortalità dei pazienti con FA e sepsi. Sebbene vi sia un'ormai documentata associazione tra gravità della sepsi e possibilità di sviluppo di FA, rimane poco chiaro se la presenza dell'aritmia stessa comporti o meno una maggiore mortalità in questi pazienti o se debba considerarsi una semplice spia della maggior compromissione sistemica del paziente.

Per far chiarezza su questo punto, nel 2014, alcuni autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura pubblicata in merito all'associazione tra FA e sepsi.

Degli undici studi analizzati, l'insorgenza di FA era associata ad una maggiore mortalità in cinque casi, con un odds ratio oscillante tra 1,96 (CI 1,26 – 3,03) e 3,32 (CI 1,12 - 9,84) in acuto, e tra 2,25 (CI 0,66 – 7,73) e 4,29 (CI 1,53 – 11,97) se considerata la mortalità a 28 giorni.

In due studi il dato è stato aggiustato per la gravità dei pazienti con il risultato di un odds ratio di 1,07 (CI 1,04 – 1,11) per la mortalità in acuto e di 3,28 (1,13 – 9,57) per la mortalità a 28 giorni. Tre studi hanno inoltre documentato una maggiore permanenza dei pazienti con FA in TI ed uno studio ha verificato un aumento nel rischio di ictus cardio embolico.

Table 4 Outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis, severe sepsis or septic shock

Reference	Outcome	Patients with new-onset AF (number of patients with outcome/total)	Patients without new-onset AF (number of patients with outcome/total)	Crude OR	P value	Adjusted OR	P value
Christian <i>et al.</i> , 2008 [17]	ICU mortality	11/16 (69%)	102/256 (40%)	3.32 (1.12- 9.84)	0.03		
Meierhenrich <i>et al.</i> , 2010 [20]	ICU mortality	10/23 (44%)	6/27 (22%)	2.69 (0.79-9.17)	0.14		
	28-day mortality	9/23 (39%)	6/27 (22%)	2.25 (0.66-7.73)	0.22		
Salman <i>et al.</i> , 2008 [21]	ICU mortality	12/25 (48%)	15/56 (27%)	2.52 (0.95-6.74)	0.06		
	In-hospital mortality	16/25 (65%)	20/56 (38%)	3.20 (1.20-8.55)	0.02		
	28-day mortality	18/25 (72%)	21/56 (38%)	4.29 (1.53-11.97)	0.004	3.28 (1.13-9.57) ^a	0.03
Walkey <i>et al.</i> , 2011 [24]	In-hospital mortality	1629/2896 (56%)	13652/36200 (38%)	2.12 (1.97-2.29)	<.0001	1.07 (1.04-1.11) ^{b,c}	n/a
	In-hospital ischemic stroke	75/2896 (3%)	249/36200 (1%)	3.84 (2.96-4.98)	<.0001	2.70 (2.05-3.57) ^d	n/a
Wells <i>et al.</i> , 2011 [26]	ICU/in-hospital mortality	95/132 (72%)	189/333 (57%)	1.96 (1.26-3.03)	0.002		

Data are expressed as absolute numbers (%) unless other specified. ^aAdjusted for the severity of illness at ICU admission measure by the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III predicted mortality rate; ^badjusted for: age, sex, race/ethnicity, history of diabetes mellitus, hypertension, obesity, heart failure, stroke, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, metastatic or hematologic malignancy, number of organ failures, presence of electrolyte disturbance, source of sepsis, type of organ failure, type of pathogenic organism and use of pulmonary artery catheter; ^crelative risk; ^dadjusted for: age, sex, race/ethnicity, history of diabetes mellitus, hypertension, obesity, heart failure, stroke, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, metastatic or hematologic malignancy, number of organ failures, presence of electrolyte disturbance, source of sepsis, type of organ failure, type of pathogenic organism and use of pulmonary artery catheter. AF: atrial fibrillation; ICU: intensive care unit; n/a: not available; OR: odds ratio.

Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2014; 18(6): 688.

La maggior parte degli studi che ha indagato l'outcome dei pazienti che svilupparono FA in corso di shock settico ha riportato una maggiore mortalità in questo gruppo rispetto ai pazienti che restavano in ritmo sinusale.

Anche quando tale dato è stato sottoposto ad analisi multivariata, per compensare eventuali differenze preesistenti nella gravità dei pazienti tra i due gruppi che potessero spiegare tale aumento della mortalità, un certo grado d'incremento del rischio di morte nel gruppo dei pazienti con FA è rimasto inspiegato.

La maggiore morbilità e mortalità di questi pazienti potrebbe essere spiegata da una diminuzione dell'output cardiaco e della pressione arteriosa, da ricondursi ad un minor tempo di riempimento ventricolare. Il conseguente peggioramento

dell'emodinamica potrebbe alterare ulteriormente la funzionalità dei vari organi, già parzialmente compromessi dallo stato settico del paziente. Inoltre, la FA si associa ad un aumento del rischio cardio embolico.

È comunque possibile che vi siano altri fattori confondenti, che potenzialmente potrebbero spiegare l'osservazione di un incremento di mortalità in questi pazienti.

Sono necessari ulteriori dati per stabilire con maggior sicurezza la genuinità di tale associazione. Rimane tutt'ora poco chiaro quale sia il contributo della FA nel modificare l'outcome dei pazienti con sepsi. Ad ogni modo, dato il riscontro di tale associazione in diversi setting e la sua plausibilità biologica, una relazione sembra essere, almeno in parte, piuttosto verosimile.⁹

Secondo alcuni autori, la relazione tra sviluppo di FA in corso di sepsi ed un maggior rischio di morte non si chiuderebbe con la guarigione dall'episodio settico. È stato ipotizzato che lo sviluppo di FA in corso di sepsi possa rappresentare un marker di rischio a lungo termine di recidiva di FA e delle complicanze che l'aritmia comporta, come un maggior rischio di scompenso cardiaco, ictus e morte.

Per confermare tale ipotesi, Walkey et al, hanno analizzato i dati di 138.722 pazienti ospedalizzati per sepsi tra il 1999 ed il 2010 negli Stati Uniti ed hanno confrontato i soggetti che non hanno sviluppato FA con i soggetti che hanno avuto un episodio aritmico durante il ricovero per sepsi.

Con quest'analisi è stato visto che, nel secondo gruppo, il rischio di morte a 5 anni era del 74,8% contro il 72,1% del gruppo dei non fibrillanti. Aggiustando tale dato per la gravità dei pazienti, è stato documentato un odds ratio di decesso di 1,04 nel gruppo dei pazienti che avevano sviluppato FA (CI 1,01-1,07). Per quanto riguarda la maggior probabilità di ricovero per scompenso cardiaco, questa è risultata essere di 1,25 (CI 1,16-1,34), mentre quello di ictus di 1,22 (CI 1,15-1,47).⁶¹

5. La relazione tra lo sviluppo di fibrillazione atriale e la gravità dello shock settico

Studio Clinico

5.1 Obiettivi

L'obiettivo che si è posto questo studio è stato quello di indagare le caratteristiche dei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale nel corso di un episodio settico, in particolare di shock settico. Sono stati materia d'indagine tanto i precedenti anamnestici dei pazienti osservati quanto la causa scatenante l'episodio settico ed il suo andamento, mediante il monitoraggio di parametri e delle analisi ematochimiche. Una particolare attenzione è stata rivolta all'outcome di questi pazienti e al valutare la presenza di differenze nell'andamento tra coloro che hanno sviluppato FA e coloro che sono rimasti in ritmo sinusale.

5.2 Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio i pazienti con shock settico ricoverati presso la U.O. IV Anestesia e Rianimazione tra settembre 2015 e maggio 2016 secondo i seguenti criteri:

Criteri d'inclusione:

- Pazienti necessitanti di cure intensive
- Età maggiore di 18 anni
- SIRS
- Diagnosi certa o presunta d'infezione
- Necessità di supporto con farmaci vasoattivi per almeno 24 ore

Criteri d'esclusione

- Età minore di 18 anni
- Pazienti con aspettativa di vita inferiore a 24 ore
- Pazienti gravide
- Pazienti con FA permanente
- Pazienti con ritmo indotto da Pace Maker
- Ogni condizioni clinica non ritenuta idonea dallo sperimentatore

Al momento dell'ingresso in TI, se il paziente rispettava i criteri sopraindicati, sono stati raccolti dati anamnestici, sono inoltre stati registrati i parametri vitali e gli esami ematochimici e sono stati dosati gli ormoni tiroidei. È stato valutato il ritmo cardiaco del paziente. Sono inoltre stati calcolati i principali score clinici utilizzati nelle TI: SAPS II, APACHE II e SOFA.

Sono quindi stati registrati eventuali episodi aritmici avvenuti nei primi tre giorni dalla diagnosi di shock settico e, in terza giornata, sono stati nuovamente registrati: parametri vitali, dati emogasanalitici ed esami ematochimici.

I parametri esaminati sono stati:

- Dati anagrafici: nome, cognome, età, sesso, peso, altezza;
- Dati derivati: BMI;
- Score: SAPS II, APACHE II, SOFA (calcolato in prima ed in terza giornata);
- Dati anamnestici: motivo del ricovero, precedente episodio di FA, diabete mellito, ipertensione arteriosa, pregresso infarto del miocardio, patologie a carico della ghiandola tiroidea, patologie polmonari, patologie a carico del tratto gastroenterico e patologie a carico del sistema nervoso centrale;
- Ritmo cardiaco all'ammissione;
- Parametri vitali: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura, saturazione (registrati in prima ed in terza giornata);
- Dati emogasanalitici: pH, pO₂, pCO₂, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, BE, HCO₃⁻, lattati, glucosio (registrati in prima ed in terza giornata);
- Diuresi (registrata in prima ed in terza giornata);
- Bilancio idrico (registrato in prima ed in terza giornata);
- Supporto ventilatorio: modalità di supporto, FiO₂, PEEP, volume, PaO₂/FiO₂ (registrati in prima ed in terza giornata);
- Esami ematochimici: ematocrito, emoglobina, globuli rossi, globuli bianchi, percentuale di neutrofilo, percentuale di linfociti, piastrine, PCR, procalcitonina, TSH, fT₃, fT₄, creatinina, urea, ALT, AST, LDH, bilirubina totale, bilirubina diretta, troponina HS, BNP (registrati in prima ed in terza giornata);

- Supporto emodinamico: dosaggio di noradrenalina, inotropi (registrati in prima ed in terza giornata);
- Infezione: sede d'infezione presunta o confermata, bronco aspirato, tampone rettale, emocolture, endotossinemia, terapia antibiotica intrapresa;
- Eventi aritmici: aritmie nelle prime 24 h, aritmie nei primi 3 giorni, altre aritmie comparse durante il decorso clinico, efficacia del trattamento e ritmo alla dimissione;
- Supporto: sono quindi stati conteggiati i giorni totali per cui il paziente ha avuto necessità di farmaci vasoattivi, del supporto ventilatorio e gli eventuali giorni di trattamento mediante emofiltrazione;

Scheda per la raccolta dei dati:

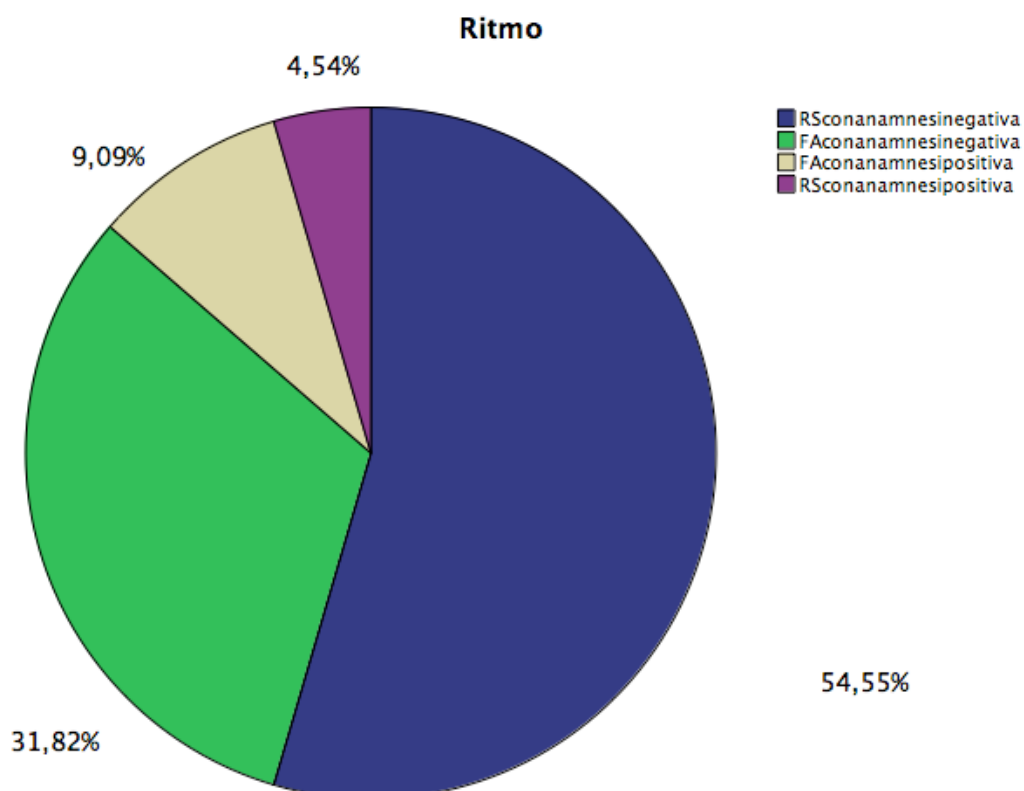
Identificativa									1
Cognome	Nome	Età	Sesso	Data di ricovero	Peso	Altezza	BMI	Giorni di ricovero	Esito
SAPS II		APACHE II		SOFA (1*)		SOFA (3*)		Tp domiciliare	
ECG ingresso		Motivo del ricovero							
Anamnesi remota				Parametri all'ammissione					
Precedente episodio di FA	Tiroide		PA			pO2		BEE	
Diabete	Polmone		FC			pCO2		HCO3	
Iperensione	GI		FR			Na		Lattati	
Cardiopatìa	SNC		T			K		Glucosio	
Ventilazione	Modalità		sO2			Ca		Diuresi prime 24h	
FIO2	PEEP		pH			Cl		Bilancio idrico 24h	
Volume	PaO2/FIO2								
Esami ematochimici prima giornata					Terapie in atto				
Ematocrito	PCR		ALT			Nora		Digitale	
Hb	PCT		AST			Vasopresina		Nitrati	
GR	TSH		LDH			Enoximone		Cordarone	
GB	IT3		Bilirubina			Levosimendan		Terlipressina	
Neut	IT4		Bilirubina diretta			Dobutamina			
Linfo	Creatinina		Troponina			Adrenalina			
Piastrine	Urea		BNP			Digitale			
Infezione				Parametri in terza giornata					
Sede d'infezione	Tampone rettale		PA			pO2		BEE	
Broncoaspirato	Endotossina		FC			pCO2		HCO3	
Tp antibiotica	Emocolture		FR			Na		Lattati	
Episodi Aritmici				Parametri in terza giornata					
Numero di episodi FA prime 24 h	Efficacia del trattamento		sO2			Ca		Diuresi terza giornata	
Numero episodi FA fino al 3° giorno	Efficacia del trattamento		pH			Cl		Bilancio idrico 24h	
Altre aritmie nei primi 3 giorni	Ritmo alla dimissione								
Esami ematochimici terza giornata					Terapie in atto				
Ematocrito	PCR		ALT			Nora		Digitale	
Hb	PCT		AST			Vasopresina		Nitrati	
GR	TSH		LDH			Enoximone		Cordarone	
GB	IT3		Bilirubina			Levosimendan		Terlipressina	
Neut	IT4		Bilirubina diretta			Dobutamina			
Linfo	Creatinina		Troponina			Adrenalina			
Piastrine	Urea		BNP			Digitale			
Ventilazione	Modalità		FIO2			PEEP		Volume	
Frequenza	Supporto		Giorni vasoattivo			Giorni CVVH		Giorni ventilazione	
NOTE									

5.3 Analisi statistica

Il campione preso in esame dallo studio è di piccole dimensioni (22 pazienti), di conseguenza lo studio è da considerarsi uno studio pilota. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base allo sviluppo o meno di FA, quindi, per le variabili continue, è stata calcolata la media, la varianza e la deviazione standard (riportate in appendice). I due campioni sono quindi stati sottoposti a confronto per le variabili continue mediante test non parametrico U di Mann-Whitney per campioni indipendenti. Per le variabili nominali è stata invece calcolata la percentuale all'interno di ciascun gruppo e sono state sottoposte ad analisi statistica mediante il test esatto di Fisher. È stato inoltre calcolato il rischio relativo associato alla presenza di FA. Per ogni tipo di analisi sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$. Le analisi statistiche sono state condotte con SPSS versione 7.22.

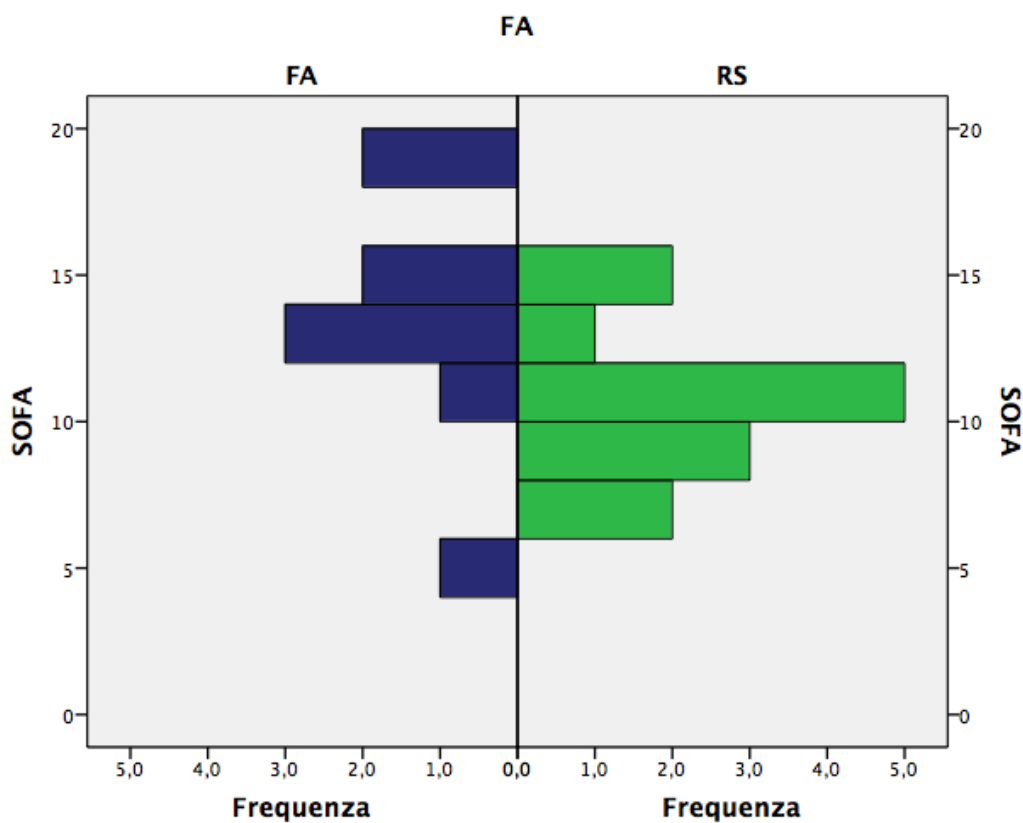
5.4 Risultati

Dei 22 pazienti arruolati nello studio, 9 hanno sviluppato FA (40,91%) mentre 13 sono rimasti in ritmo sinusale (59,09%). Di questi 9, solo 2 avevano un'anamnesi positiva per un precedente episodio di FA, di conseguenza la percentuale di pazienti che ha sviluppato FA di nuova insorgenza in corso di shock settico è stata del 31,82%.



Per quanto riguarda la mortalità osservata a 28 giorni, questa è stata complessivamente del 36,36%. Se, però, si vanno ad osservare le percentuali all'interno dei due gruppi, queste appaiono radicalmente differenti: se nel gruppo dei fibrillanti si sono verificati 6 decessi su un totale di 9 pazienti (66,67%), nel gruppo dei pazienti rimasti in ritmo sinusale si è verificato un solo decesso (7,69%).

Queste percentuali, così radicalmente differenti, trovano sicuramente una prima spiegazione nella diversa condizione clinica di questi pazienti. Analizzando il punteggio ottenuto al SOFA score al momento dell'ammissione in terapia intensiva, possiamo vedere come questo sia sensibilmente più alto nel gruppo dei pazienti che ha sviluppato FA.



Se la media del punteggio calcolato su tutti i pazienti è di 11,36, la media nel gruppo dei fibrillanti è di 13,22 e, quella nel gruppo dei non fibrillanti, è di 10,08. Confrontando i due gruppi mediante il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti, la differenza è risultata statisticamente significativa con un valore di $p=0,030$.

5.4.1 Analisi delle variabili rilevate in prima giornata

Al momento dell'ingresso del paziente in TI è stato calcolato anche il punteggio SAPS II ed APCHE II ma, per quanto riguarda questi due indicatori, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo dei pazienti con FA e quelli in ritmo sinusale (SAPS II $p=0,096$ ed APCHE II $p=0,186$).

Analizzando le caratteristiche generali di questi pazienti è poi stata evidenziata l'esistenza di una differenza tra i due gruppi per quanto riguarda l'età ($p=0,021$), maggiore nei pazienti con FA. Non sono invece state identificate differenze riguardo il BMI ($p=0,695$) e tra pazienti medici chirurgici ($p=0,178$). Per quanto riguarda i dati anamnestici, la presenza di diabete ($p=0,380$), ipertensione ($p=0,674$) o l'aver avuto un infarto del miocardio ($p=0,333$) non si sono rivelati associati ad una maggiore probabilità di sviluppare FA in corso di sepsi.

Per quanto riguarda i parametri vitali registrati in prima giornata, non sono state identificate differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Pamedia è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
2	La distribuzione di FC è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di FR è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,473 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
4	La distribuzione di Temperatura è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,896 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di saturazione è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,512 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

6	La distribuzione di pH è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,744 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di po2 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,235 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di pco2 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,695 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di Na è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,357 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
10	La distribuzione di K è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,896 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
11	La distribuzione di Ca è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,060 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di Cl è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,235 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di BEE è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,948 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di HCO3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,794 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
15	La distribuzione di Lattati è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,186 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di Glucosio è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent	,357 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Per quanto riguarda gli esami ematochimici effettuati in prima giornata di ricovero, l'unico valore risultato statisticamente maggiore nei pazienti con FA è stato l'LDH.

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Ematocrito è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,431 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
2	La distribuzione di Hb è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,794 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di GR è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,845 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
4	La distribuzione di GB è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,186 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di Neutrofili è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,292 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
6	La distribuzione di Linfociti è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,292 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di Piastrine è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,082 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di PCR è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,310 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di PCT è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,896 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
10	La distribuzione di TSH è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

11	La distribuzione di FT3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,329 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di FT4 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,931 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di Creatinina è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,647 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di Urea è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
15	La distribuzione di ALT è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,647 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di AST è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,744 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
17	La distribuzione di LDH è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,043 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
18	La distribuzione di BilTOT è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,235 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
19	La distribuzione di BilDIR è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,471 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
20	La distribuzione di Troponina è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
21	La distribuzione di BNP è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Per quanto riguarda il supporto ventilatorio, non sono state riscontrate differenze nella FiO_2 somministrata ($p=0,471$), volume tidalico ($p=0,371$) e PEEP impostate ($p=0,916$). Neppure il rapporto paO_2/FiO_2 ha mostrato differenze tra i due gruppi ($p=0,096$).

Nel confrontare il bilancio idrico e la diuresi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi (bilancio idrico $p=0,471$ e diuresi $p=0,144$).

Circa la necessità di supporto con farmaci vasoattivi, non sono state rilevate differenze tra il gruppo dei pazienti che ha sviluppato FA e quello dei pazienti in RS ($p=0,082$). Anche per quanto riguarda l'utilizzo d'inotropi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative ($p=1,000$).

Questi confronti sono stati condotti tra i pazienti che hanno mantenuto il ritmo sinusale durante tutto il ricovero in TI ed i pazienti che hanno presentato un episodio di FA durante tale periodo.

Non tutti, però, hanno sviluppato la FA nel primo giorno di ricovero in terapia intensiva, oppure ancor prima del trasferimento in tale unità. Alcuni pazienti hanno sviluppato l'aritmia in seconda o terza giornata.

In base a tale rilievo, è stato quindi deciso di ripetere l'analisi delle precedenti variabili, raccolte in prima giornata, rimodellando i gruppi di confronto.

Sono stati separati i pazienti in base al ritmo presente al momento della raccolta di tali dati, senza prendere in considerazione lo sviluppo successivo dell'aritmia. In questo modo è stato possibile aumentare la sensibilità del confronto nel rilevare eventuali differenze esistenti tra i pazienti che presentavano FA e quelli in ritmo sinusale.

Questo metodo di confronto ha permesso di mettere in evidenza il maggiore bisogno di supporto con farmaci vasoattivi dei pazienti aritmici: il confronto tra i due gruppi è risultato positivo per $p=0,021$.

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Nora1gg è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,021 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Inoltre, il confronto dei vari parametri in base al ritmo presente il primo giorno di ricovero, e non in base allo sviluppo o meno di FA durante l'episodio di shock settico, ha permesso di evidenziare alcune differenze tra i due gruppi che erano sfuggite alla precedente analisi.

In particolare:

- L'età è risultata essere più elevata nel gruppo di pazienti con FA ($p=0,003$);
- Il punteggio ottenuto nel SAPS II score è risultato significativamente maggiore ($p=0,011$) nei pazienti con FA;
- Il punteggio ottenuto nel SOFA score è risultato significativamente maggiore ($p=0,001$) nei pazienti con FA;
- La calcemia sierica è risultata significativamente minore nei pazienti con FA ($p=0,007$);
- I globuli bianchi sono risultati più elevati nei pazienti che mantenevano il ritmo sinusale ($p=0,014$);
- Le piastrine sono risultate marcatamente inferiori nei pazienti con FA ($p=0,002$);
- La FiO_2 necessaria al paziente per mantenere una buona saturazione è stata più elevata ($p=0,047$) nei pazienti con FA;
- La diuresi è risultata minore nei pazienti con FA ($p=0,026$);

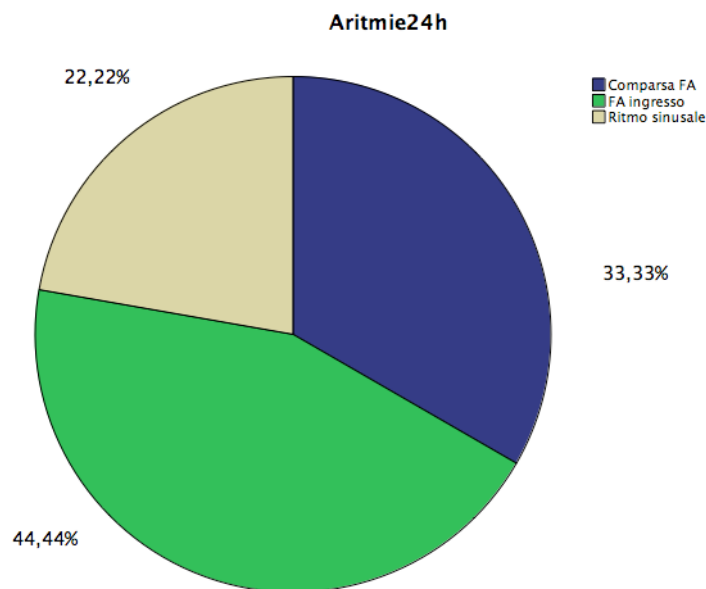
Anche con tale diversa suddivisione nei due gruppi dei pazienti, la presenza di un'anamnesi positiva per diabete ($p=0,192$), ipertensione ($p=0,648$) o infarto del miocardio ($p=0,616$) si è rivelata non influente lo sviluppo di FA. Non sono inoltre

state rilevate differenze tra pazienti medici e chirurgici ($p=0,334$). Per quanto riguarda l'utilizzo d'inotropi non sono state rivelate differenze tra i due gruppi ($p=1,000$)

I dettagli completi di tale analisi sono disponibili in appendice.

5.4.2 Comparsa dell'aritmia

Per quanto riguarda la tempistica d'insorgenza della fibrillazione, questa era presente all'ingresso in TI in 4 pazienti su 9 (44,44%), è comparsa durante il primo giorno di ricovero in altri 3 (33,33%) mentre in 2 è insorta durante la terza giornata di ricovero (22,22%).



Dei pazienti che hanno fibrillato in prima giornata, alla prima manifestazione dell'aritmia la cardioversione non è stata effettuata in 3 pazienti su 7 (42,86%), è fallita in 3 casi (42,86%) ed è stata efficace in un caso con successiva ricomparsa dell'aritmia (14,28%). Per quanto riguarda i due pazienti che hanno sviluppato FA in terza giornata, in un caso la cardioversione non è stata effettuata, mentre nell'altro si è rivelata efficace.

In tutti i casi in cui la cardioversione è stata ritenuta clinicamente appropriata,⁶² la modalità di elezione è stata la cardioversione elettrica con corrente diretta. Sono state applicate le piastre in posizione anterolaterale, quindi, mediante elettrodi ECG è stata

sincronizzata la traccia con il defibrillatore e sono state erogate fino ad un massimo di tre scariche di intensità crescente da 100 a 125J.⁶³ In tutti i casi, la procedura è stata eseguita dopo premedicazione con cordarone (4 mg/kg in infusione in 30 minuti).⁶⁴

5.4.3 Analisi delle variabili rilevate in terza giornata

Nella terza giornata di ricovero, i pazienti sono stati nuovamente valutati mediante il SOFA score. La media generale osservata nella popolazione in studio è stata di 9,45. Suddividendo i pazienti in due gruppi in base al ritmo, il punteggio medio osservato è risultato essere di 12,43 tra i pazienti con FA e di 7,85 nei pazienti in ritmo sinusale.

Applicando il test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti la differenza è risultata significativa per $p=0,006$.

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di SOFA3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,006 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Il confronto dei parametri vitali ed emogasanalitici raccolti in terza giornata, tra il gruppo dei pazienti con FA ed i pazienti in RS, ha prodotto i seguenti risultati:

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Pamedia3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,115 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
2	La distribuzione di FC3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,438 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

3	La distribuzione di FR3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,456 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
4	La distribuzione di T3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,938 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di Saturazione3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,536 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
6	La distribuzione di pH3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,081 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di pO23 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,938 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di pCO23 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,938 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di Na3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,005 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
10	La distribuzione di K3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,757 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
11	La distribuzione di Ca3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di Cl3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,002 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
13	La distribuzione di BEE3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,030 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.

14	La distribuzione di HCO3 ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,024 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
15	La distribuzione di Lattati ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,275 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di Glucosio ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,536 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Le concentrazioni sieriche di sodio e di cloro sono risultate sensibilmente minori nei pazienti con FA rispetto a quelli in ritmo sinusale. Lo stesso si può dire per la concentrazione di bicarbonato, di conseguenza è risultato minore l'eccesso di basi.

Per quanto riguarda gli esami ematochimici sono invece emersi i seguenti risultati:

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Hb ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,643 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
2	La distribuzione di GR ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,438 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di GB ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,311 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

4	La distribuzione di Neutrofili ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,485 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di Linfociti ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,817 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
6	La distribuzione di Piastrine ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,311 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di PCR ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,183 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di PCT ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,393 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di TSH ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,808 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
10	La distribuzione di FT ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,461 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
11	La distribuzione di FT ⁴ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,283 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di Creatinina ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,351 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di Urea ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,699 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di ALT ³ è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,699 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

15	La distribuzione di AST3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,877 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di LDH3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,003 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
17	La distribuzione di BILTOT3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,438 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
18	La distribuzione di BILDIR3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,485 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
19	La distribuzione di Troponina3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
20	La distribuzione di BNP3 è la stessa sulle categorie di FA.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Tra i due gruppi sono risultati significativamente differenti solo i livelli di LDH, nettamente maggiori nel gruppo con FA.

La diuresi ($p=0,019$) è risultata minore nei pazienti con FA, mentre, nel bilancio idrico ($p=0,588$) e nel bisogno di farmaci vasopressori ($p=0,115$), non sono state identificate differenze significative tra i due gruppi. Lo stesso si può dire per l'utilizzo d'inotropi ($p=1,000$).

Circa il supporto ventilatorio, non sono state riscontrate differenze nella FiO_2 somministrata ($p=0,967$), volume tidalico ($p=0,755$) e PEEP impostate ($p=1,000$). Neppure il rapporto paO_2/FiO_2 ha mostrato differenze tra i due gruppi ($p=0,485$).

5.4.4 La mortalità

Come già ricordato in precedenza, se la mortalità globale della popolazione osservata a 28 giorni è stata del 31,82%, la percentuale di decessi avvenuti in ciascun gruppo è stata nettamente differente: su 7, 6 si sono verificati in pazienti con FA (85,71), e, solo 1 (14,23%), in un paziente non fibrillante.

Analizzando mediante il test esatto di Fisher tali dati, la mortalità è risultata sensibilmente maggiore nel gruppo dei pazienti con FA ($p=0,007$). Il rischio relativo che si verifichi un decesso in presenza dell'aritmia è di 8,667.

È quindi stata effettuata una regressione logistica binaria per indagare come la correlazione tra mortalità e presenza di fibrillazione atriale sia influenzata dalla gravità del paziente. Come indicatore della severità delle condizioni cliniche è stato utilizzato il SOFA score. L'Exp(B), considerato una buona approssimazione dell'odds ratio, risultante dall'interazione tra FA e SOFA score è risultato di 1,225 (CI 1,042-1,441) con un livello di significatività di $p=0,014$.

5.4.5 Analisi delle variabili in base all'esito

L'analisi delle variabili raccolte è quindi stata ripetuta confrontando i pazienti non più in base allo sviluppo o meno di FA ma in base all'esito dell'episodio settico. Le variabili risultate significativamente associate ad un esito infausto sono state: la presenza di fibrillazione atriale ($p=0,014$), uno score SAPS II maggiore all'ammissione ($p=0,026$) ed una maggiore concentrazione sierica di LDH in prima ($p=0,039$) ed in terza giornata di ricovero ($p=0,015$). Il dettaglio dei risultati di quest'analisi è disponibile in appendice.

5.4.6 Analisi del decorso

Per quanto riguarda la lunghezza del ricovero ed il supporto necessario, il confronto è stato effettuato tra i pazienti sopravvissuti all'evento di entrambi i gruppi. Questo ha fatto sì che il numero di casi analizzati, soprattutto in riferimento al gruppo dei fibrillanti, fosse piuttosto esiguo. Ad ogni modo, dai dati disponibili non sono state evidenziate differenze in merito alla lunghezza del ricovero ($p=0,233$), al numero di giorni per cui sono stati necessari farmaci vasoattivi ($p=0,633$), al numero di giorni

per cui è stato necessario sottoporre il paziente ad emodifiltrazione ($p=0,295$) ed al numero di giorni per cui è stato necessario il supporto ventilatorio ($p=0,295$).

5.5 Limiti

Un primo limite di questo studio è sicuramente il campione numerico ridotto che, comprensibilmente, al momento in cui si voglia andare ad eseguire una sub analisi, diviene ancora più modesto.

Inoltre, non è stato possibile eseguire una valutazione ecocardiografica, programmata per essere fatta al momento del ricovero ed in terza giornata, come inizialmente era nell'intenzione dello studio. Questo non è poi stato sempre realizzabile sia per motivi organizzativi che per le condizioni di alcuni pazienti, spesso non permettenti l'esecuzione di una valutazione ecocardiografica completa ed accurata.

I dati disponibili in merito non sono quindi stati analizzati in questa sede in quanto numericamente troppo scarsi. Di conseguenza, non è stato possibile valutare la funzionalità cardiaca al momento dello shock settico e la presenza o meno di una differenza nei due gruppi, fibrillanti e non fibrillanti, per quanto riguarda il cardiac output.

5.6 Discussione

5.6.1 Incidenza dell'aritmia e gravità dei pazienti che la sviluppano

Per quanto riguarda l'incidenza di FA in corso di shock settico, la percentuale rilevata dal nostro studio, ovvero il 40,91%, coincide all'incirca con le varie percentuali riportate in letteratura, che oscillano, per studi prospettici di impostazione simile al nostro, tra il 37%⁵⁵ ed il 46%.⁵⁶

Lo studio, inoltre, ha confermato il dato, già riscontrato in letteratura,⁵⁶ riguardo l'associazione tra una maggiore gravità dello shock settico e la presenza di fibrillazione atriale.

Nel nostro caso, il sistema di score che si è rivelato più sensibile nel rilevare tale differenza è stato il SOFA score. Questo è risultato maggiore nei pazienti in fibrillazione atriale sia quando calcolato in prima ($p=0,030$) che in terza giornata ($p=0,006$).

Uno studio, recentemente pubblicato da Guenancia et al.,⁷ sembrava contraddire tale associazione, tuttavia, andando ad analizzare nel dettaglio la modalità di svolgimento dello studio, si può osservare che il calcolo degli score di sopravvivenza era effettuato solo nella prima giornata di ricovero, mentre la diagnosi di FA poteva essere posta fino a 7 giorni dopo, in un momento quindi differente, e potenzialmente anche abbastanza distante da quello in cui era stato calcolato lo score.

Nel nostro caso, invece, la diagnosi di FA è stata posta, nel 77,78% dei casi, durante la prima giornata di ricovero e, nel restante 22,22%, comunque entro 72 ore dall'ammissione.

Inoltre, è stata condotta un'analisi separata dei pazienti che hanno sviluppato FA durante la prima giornata di ricovero che ha mostrato un'associazione ancora più forte tra la presenza di FA ed un punteggio SOFA più elevato ($p=0,001$).

Andando ad analizzare nel dettaglio i punteggi calcolati per i singoli pazienti, possiamo vedere che, coloro che avevano un SOFA più elevato, hanno sviluppato FA più precocemente.

5.6.2 Fattori di rischio per lo sviluppo dell'aritmia

Come già precedentemente descritto, i comuni fattori di rischio per lo sviluppo di FA, come un'anamnesi positiva per diabete, ipertensione o la presenza di cardiopatia ischemica, non si sono associati ad una maggiore incidenza dell'aritmia. Ciò valida ulteriormente la teoria che associa l'insorgenza di fibrillazione atriale in corso di shock settico a meccanismi differenti da quelli comunemente implicati nella sua comparsa.⁵⁵

Inoltre, particolarmente significativo è il fatto che, dei 9 pazienti che hanno sviluppato FA, solo due avevano un'anamnesi positiva per un episodio passato di FA.

5.6.3 Analisi dei parametri registrati in prima e terza giornata in base al ritmo

Analizzando le variabili raccolte nel primo giorno in TI, in base alla divisione tra pazienti che hanno fibrillato o meno nel corso del ricovero, non emerge alcuna differenza tra i due gruppi oltre al punteggio SOFA più elevato nei pazienti con FA ($p=0,030$) ed alla maggior concentrazione sierica di LDH ($p=0,043$).

Se però, come già illustrato in precedenza, i pazienti sono analizzati in base al ritmo presente nel momento in cui le variabili sono state raccolte, possiamo evidenziare un maggiore bisogno di supporto con farmaci vasoattivi da parte dei pazienti aritmici ($p=0,021$).

Inoltre, si può notare che i pazienti che sviluppano FA più precocemente hanno un'età più elevata ($p=0,003$) ed un punteggio SAPS II ($p=0,011$) e SOFA ($p=0,001$) maggiore. Altri due parametri che risultano statisticamente differenti tra i due gruppi, e che testimoniano la maggiore gravità di questi pazienti, sono il minor numero di piastrine registrato nei pazienti aritmici ($p=0,002$) e la necessità di essere ventilati con una FiO_2 maggiore ($p=0,047$).

Un simile significato può essere attribuito alle differenze rilevate in merito al numero di globuli bianchi circolanti, risultato inferiore nel gruppo dei pazienti con FA ($p=0,014$).

Quando un organismo è infettato da un batterio, la concentrazione di globuli bianchi circolanti, ed in particolare i neutrofili, va incontro a delle modificazioni sequenziali: in una prima fase, che si realizza tra le 12 e le 24 ore dall'insorgenza dell'infezione, il numero di globuli bianchi diminuisce al di sotto dei normali valori di riferimento, questo è dovuto al reclutamento di tali cellule a livello del sito di infezione. Quindi, nella seconda fase, il numero di globuli bianchi aumenta, ad ogni modo, questo aumento è possibile solo se la produzione ed il rilascio di neutrofili, da parte del midollo osseo, è in grado di superare il consumo di tali cellule. Di conseguenza, un aumento del numero totale di globuli bianchi, in questa fase, è indice di una capacità da parte dell'ospite di rispondere all'infezione. Viceversa, un numero di globuli bianchi al di sotto dei normali valori di riferimento segnala l'impossibilità

dell'organismo a produrre un numero di neutrofili sufficiente a contrastare l'infezione.⁶⁵

Nei pazienti con FA, inoltre, è risultata essere minore la diuresi giornaliera ($p=0,026$), questo potrebbe essere legato sia ad un peggioramento della funzionalità renale, documentato nei pazienti con sepsi,²⁵ che ad una mal distribuzione dei liquidi tra i vari compartimenti corporei.⁶⁶

Di più difficile interpretazione è la differenza rilevata riguardo la concentrazione di calcio ionizzato, sensibilmente ridotto nei pazienti con FA ($p=0,007$). In realtà, è stato visto che i pazienti necessitanti di cure intensive possono presentare una riduzione della concentrazione sierica di calcio ionizzato. Questo dipende dallo shift intracellulare dello ione, stimolato dalla risposta adrenergica dell'organismo allo stress.⁶⁷

L'entità di tale shift può essere correlata con la severità della condizione del paziente. Inoltre, questo passaggio di calcio a livello intracellulare si verifica anche a livello miocardico e, aumentando lo stress ossidativo, che a sua volta determina un ulteriore shift del calcio a livello intracellulare⁴⁸, potrebbe essere co responsabile dell'insorgenza dell'aritmia a causa dell'effetto favorente esercitato dai ROS sullo sviluppo di fibrosi miocardica.⁶⁷

Queste differenze, rilevate tra i due gruppi in prima giornata, si perdono confrontando i parametri in terza giornata di ricovero. Questo fenomeno potrebbe essere legato alle manovre rianimatorie e di supporto messe in atto per sostenere l'organismo di questi pazienti.

Le differenze rilevate tra i due gruppi al terzo giorno di ricovero riguardano gli elettroliti sodio e cloro, la concentrazione sierica di bicarbonato (e conseguentemente l'eccesso di basi) ed il valore dell'LDH.

La concentrazione sierica di sodio è risultata sensibilmente minore nei pazienti con FA ($p=0,005$). Questo, come la maggior parte dei risultati precedentemente analizzati, è ben correlabile con la condizione clinica dei pazienti esaminati: secondo un'analisi

condotta da Padhi et al, su più di 700 pazienti ricoverati in TI, la sepsi è la seconda causa d'iponatriemia nel paziente critico. Inoltre, il grado di tale modificazione elettrolitica, sembra correlarsi con la gravità del paziente misurata secondo lo score APACHE.⁶⁸

Sebbene, nel nostro caso, entrambi i gruppi siano costituiti da pazienti settici, coloro che presentano FA sono clinicamente più gravi, la presenza, quindi, di una concentrazione sierica di sodio più bassa, alla luce delle considerazioni precedenti, non sorprende.

Per quanto riguarda invece l'ipocloremia, questa può essere spiegata dal fatto che la diminuzione della concentrazione sierica del sodio si può portare dietro anche una diminuzione della concentrazione sierica di cloro ($p=0,002$). Questo per permettere il mantenimento del normale equilibrio ionico.⁶⁹

Anche la minor concentrazione sierica di bicarbonato nel paziente settico con FA ($p=0,024$), ed il conseguente minor eccesso di basi ($p=0,030$), può essere considerato un altro segno indicante la maggior gravità dei pazienti inclusi nel gruppo dei fibrillanti dal momento che una condizione di marcata acidosi metabolica in corso di sepsi è correlata ad un peggior outcome.⁷⁰

La concentrazione sierica di LDH è risultata maggiormente elevata nel gruppo dei pazienti fibrillanti piuttosto che nei non fibrillanti sia in prima ($p=0,043$) che in terza giornata ($p=0,003$). Questo enzima può essere elevato sia in presenza di danno epatico che tissutale sistemico⁷¹ o muscolare scheletrico e cardiaco.⁷² Di conseguenza, un suo valore più elevato nel gruppo dei pazienti clinicamente più gravi, è in accordo con quanto atteso.⁷¹

5.6.4 Analisi dei parametri registrati in prima e terza giornata in base all'esito

Per quanto riguarda l'analisi delle variabili in base all'esito, è associata ad una maggiore mortalità la presenza di fibrillazione atriale ($p=0,014$). Questo dato conferma l'ipotesi che esista una qualche forma di relazione, non necessariamente causale, ma comunque presente, tra una maggiore mortalità e la presenza di FA.⁹

Per quanto riguarda il riscontro, nei pazienti andati incontro a decesso, di un punteggio SAPS II maggiore (0,026) e di una superiore concentrazione sierica di LDH in prima ($p=0,039$) ed in terza giornata ($p=0,015$), si tratta di una conferma della maggiore gravità della condizione clinica dei soggetti che non hanno superato l'evento. Tale dato, però, per la presenza di FA, prima ancora dell'ammissione in TI, in 4 dei 9 pazienti inclusi nel gruppo dei fibrillanti, non permette di fare alcuna supposizione circa l'influenza che lo sviluppo dell'aritmia potrebbe aver avuto sul decorso clinico del paziente.

5.6.5 Considerazioni riguardo al rapporto tra lo sviluppo di fibrillazione atriale e mortalità in corso di shock settico

Gli studi fino ad oggi condotti riguardo lo sviluppo di FA in corso di shock settico, hanno ottenuto risultati discordanti riguardo la presenza di un eventuale aumento della mortalità connesso con lo sviluppo dell'aritmia: dei sei studi che hanno indagato l'outcome di questi pazienti, quattro^{6, 55, 73, 74} hanno evidenziato un aumento della mortalità associato alla presenza di FA mentre due no.^{7, 56}

Dei due studi in cui tale associazione non è stata rilevata, in realtà, nel primo, era presente una certa differenza tra le due popolazioni in quanto, nel gruppo dei pazienti con FA si erano verificati 10 decessi su 23 pazienti mentre nel gruppo dei non fibrillanti si erano verificati 6 decessi su 27. Sebbene il dato non avesse raggiunto significatività statistica ($p=0,14$) gli stessi autori suggerivano che, con una certa probabilità, il numero di pazienti reclutati nello studio non era stato sufficiente per dimostrare un'associazione statisticamente significativa tra FA e peggioramento dell'outcome dell'episodio settico.⁵⁶

Per quanto riguarda invece il secondo studio che ha negato la presenza di tale associazione, questo è stato l'unico ad avere identificato la presenza di FA mediante monitoraggio Holter.⁷ È stato quindi più sensibile nell'identificare episodio aritmici clinicamente silenti, che, in assenza di monitoraggio Holter non sarebbero stati rilevati. Questi pazienti sono andati a costituire circa un terzo della popolazione con FA. È quindi possibile che, in questo studio, non sia stata evidenziata una differenza nell'outcome tra i due gruppi (la mortalità a 28 giorni è stata rispettivamente del 28% tra i pazienti con FA e del 22% tra i pazienti in RS) in quanto un terzo della

popolazione classificata come fibrillante aveva in realtà presentato episodi aritmici di una durata talmente breve da non essere identificata clinicamente nonostante il continuo monitoraggio ECG a cui sono sottoposti i pazienti in TI. La durata minima dell'episodio di FA per l'inclusione nel gruppo dei pazienti con fibrillazione era, infatti, fissata a 30 secondi.

Nel nostro studio la mortalità registrata è stata nettamente superiore nel gruppo dei pazienti con FA: i decessi sono stati 6 nel gruppo dei 9 pazienti fibrillanti ed 1 tra i 13 pazienti in RS.

Analizzando tale dato mediante il test esatto di Fisher, la mortalità è risultata maggiore nei pazienti con FA per $p=0,007$ ed il rischio relativo, per la possibilità che si verifichi un decesso in presenza di FA, è risultato essere di 8,667.

Sembrerebbe quindi che la presenza di fibrillazione atriale si correli fortemente con un esito negativo. Com'è stato effettuato anche in alcuni studi precedenti che hanno indagato l'outcome di questo sottogruppo di pazienti, è stata eseguita una regressione logistica binaria per indagare il grado di relazione tra l'esito infausto e la fibrillazione atriale tenendo conto della gravità del paziente. È stato quindi visto che, anche tenendo conto del punteggio SOFA attribuito al paziente, si ha una maggiore possibilità che un paziente con shock settico che non ha superato l'evento presentasse la fibrillazione atriale (odds ratio 1,225 CI:1,042-1,441).

Tale risultato sembra suggerire che, sebbene sia innegabile la maggiore gravità dei pazienti con shock settico che sviluppano FA, vi è almeno una parte di aumento del rischio che non può essere spiegata solo dalla maggiore severità della condizione clinica di questi soggetti, se non altro non da una severità misurabile secondo i comuni score clinici utilizzati nelle TI.

Se poi la presenza di fibrillazione atriale abbia un vero e proprio ruolo patogenetico nel determinare l'outcome dei pazienti con shock settico, oppure se sia un semplice segno indicante una maggiore gravità del paziente, non è possibile stabilirlo con i dati ricavati da questo studio.

Ciò che però, le evidenze ad oggi raccolte, permettono di affermare è che i pazienti che sviluppano una fibrillazione atriale clinicamente evidente in corso di shock settico devono essere considerati maggiormente a rischio di non superare l'evento.

Conclusioni

La presenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza in corso di shock settico si è confermata essere associata ad una condizione clinica generale più severa, rilevabile, sia mediante gli score clinici finalizzati alla valutazione delle condizioni generali del paziente ricoverato in UTI, sia mediante la valutazione di alcune variabili chiave quali il dosaggio di noradrenalina necessario per sostenere il circolo del paziente.

Le differenze riscontrate, tra pazienti con FA e pazienti non fibrillanti, coinvolgono vari aspetti ed equilibri dell'organismo: non è una sola funzione d'organo ad essere intaccata, ma il normale bilancio di tutti i sistemi. Ciò conferma, ancora una volta, l'effetto sistemico che la presenza della sepsi esercita sul paziente.

In tale ottica, il riconoscimento della fibrillazione atriale come di un segno correlato ad un maggior grado di compromissione sistemica, può aiutare ad individuare precocemente quei pazienti che possono beneficiare di un maggior supporto e che presentano un maggior rischio di evoluzione sfavorevole.

Sebbene, nel corso degli anni siano stati validati numerosi score clinici finalizzati alla stratificazione del rischio associato a ciascun paziente, la presenza di un segno, più immediato ed evidente, quale può essere la fibrillazione atriale, può permettere, nel contesto dello shock settico, d'inquadrare, seppur grossolanamente, molto più rapidamente le condizioni cliniche del paziente che si ha di fronte.

Ringraziamenti

Questa tesi costituisce la tappa finale di un lungo e tortuoso percorso, voglio quindi ringraziare tutti coloro che sono stati al mio fianco nel compierlo, chi solo per un tratto, ma soprattutto chi, questa strada, l'ha fatta tutta con me.

Chi mi conosce bene sa quanto io possieda una fervida immaginazione, mi sono quindi divertita, di quando in quando, ad immaginare quante cose sarebbero potute andare diversamente, quanto ciò che ora sono, in grossa parte, lo devo al mio passato (prossimo e remoto) ed al caso che ne ha governato le sorti.

Voglio quindi ringraziare tutti coloro che, nel tempo, hanno avuto una loro parte nel mio caso. Avete avuto molto da insegnarmi: che in quel momento voi ed io ne fossimo coscienti o meno, ho imparato.

Mi piace pensare al carattere di ciascuno come ad un qualcosa in continuo divenire, che si conforma e si modella grazie alle interazioni che compie ogni giorno. Non perché malleabile, ma perché da ciascuno c'è qualcosa che può essere imparato.

La natura umana è estremamente variegata e sorprendente, per questo, spero di poter portare sempre con me le tante piccole cose, che, negli anni, gli incontri e le conoscenze mi hanno permesso di comprendere. Vi ringrazio quindi, per avermi resa ciò che sono.

Ringrazio i miei maestri e ringrazio chi mi ha ispirato e mi ha chiesto di non accontentarmi mai. Ringrazio questa Scuola, per tutto ciò che è stata in grado di trasmettermi.

Infine voglio ringraziare la mia famiglia, per avermi messo nelle migliori condizioni possibili per affrontare questa sfida e, soprattutto, per aver fatto sì che io stessa la volessi cogliere.

Appendice

Media, varianza e deviazione standard dei parametri registrati in prima giornata (cap. 5.4.1)

Episodio di FA durante il decorso vs RS durante tutto il decorso

Report

FA		Età	BMI	SAPSII	APACHE	SOFA	PAmedia	FC
FA	Media	76,78	26,00444	56,89	23,00	13,22	100,22	91,44
	Varianza	35,194	43,269	124,361	31,500	15,944	1176,944	422,278
	Deviazione std.	5,932	6,577891	11,152	5,612	3,993	34,307	20,549
RS	Media	67,31	26,14538	45,85	18,46	10,08	93,92	89,23
	Varianza	181,897	22,491	214,641	39,769	5,410	141,910	337,526
	Deviazione std.	13,487	4,742511	14,651	6,306	2,326	11,913	18,372
Totale	Media	71,18	26,08773	50,36	20,32	11,36	96,50	90,14
	Varianza	140,061	29,341	200,909	39,942	11,671	539,500	354,981
	Deviazione std.	11,835	5,416693	14,174	6,320	3,416	23,227	18,841

Report

FA		FR	Temperatura	saturazione	pH	po2	pco2	Na
FA	Media	20,38	35,756	96,089	7,2767	96,33	46,11	138,0000
	Varianza	21,125	1,478	18,154	,023	2014,500	358,361	15,750
	Deviazione std.	4,596	1,2156	4,2607	,15223	44,883	18,930	3,96863
RS	Media	18,17	35,731	98,385	7,2923	117,46	43,31	140,6923
	Varianza	10,515	1,117	1,788	,020	2279,269	135,231	34,397
	Deviazione std.	3,243	1,0570	1,3372	,14278	47,742	11,629	5,86493
Totale	Media	19,05	35,741	97,445	7,2859	108,82	44,45	139,5909
	Varianza	15,103	1,202	9,272	,021	2182,918	215,784	27,491
	Deviazione std.	3,886	1,0962	3,0450	,14332	46,722	14,690	5,24322

Report

FA		K	Ca	Cl	BEE	HCO3	Lattati	Glucosio
FA	Media	4,1111	,8767	103,56	-4,0778	21,7556	4,5444	133,667
	Varianza	,316	,014	35,528	93,494	55,723	11,098	1560,750
	Deviazione std.	,56224	,11630	5,961	9,66925	7,46477	3,33133	39,5063
RS	Media	4,1154	,9938	107,23	-2,1538	22,1615	3,8462	154,846
	Varianza	,383	,025	74,359	161,851	43,341	28,299	3062,641
	Deviazione std.	,61893	,15862	8,623	12,72207	6,58338	5,31971	55,3411
Totale	Media	4,1136	,9459	105,73	-2,9409	21,9955	4,1318	146,182
	Varianza	,339	,023	59,446	129,041	46,036	20,522	2458,251
	Deviazione std.	,58252	,15168	7,710	11,35961	6,78496	4,53015	49,5808

Report

FA		Ematocrito	Hb	GR	GB	Neutrofili	Linfociti	Piastrine
FA	Media	31,1889	10,2000	3,5611	9975,5556	78,5556	11,3667	172,7778
	Varianza	28,056	2,797	,359	67186477,8	123,503	31,168	25408,694
	Deviazione std.	5,29680	1,67257	,59926	8196,73580	11,11318	5,58279	159,40105
RS	Media	29,3923	9,9923	5,3862	14107,6923	80,3077	13,8769	268,9231
	Varianza	13,972	1,102	52,294	71464569,2	438,417	477,609	24849,744
	Deviazione std.	3,73797	1,04997	7,23144	8453,67194	20,93842	21,85426	157,63801
Totale	Media	30,1273	10,0773	4,6395	12417,2727	79,5909	12,8500	229,5909
	Varianza	19,490	1,707	30,862	70755820,8	298,350	286,388	26220,348
	Deviazione std.	4,41471	1,30637	5,55540	8411,64792	17,27282	16,92301	161,92699

Report

FA		PCR	PCT	TSH	ft3	ft4	Creatinina	Urea
FA	Media	16,6578	20,2000	,274400	2,4380	1,9260	2,0878	100,8889
	Varianza	107,001	974,217	,005	,325	,383	2,414	2678,111
	Deviazione std.	10,34415	31,21245	,0692301	,57032	,61889	1,55361	51,75047
RS	Media	21,0350	16,3131	,377333	3,2150	2,2217	2,4246	113,8462
	Varianza	109,574	566,623	,078	2,131	3,423	4,942	7254,974
	Deviazione std.	10,46775	23,80383	,2786465	1,45991	1,85016	2,22298	85,17614
Totale	Media	19,1590	17,9032	,330545	2,8618	2,0873	2,2868	108,5455
	Varianza	107,993	698,741	,044	1,360	1,889	3,772	5208,450
	Deviazione std.	10,39197	26,43370	,2088748	1,16638	1,37426	1,94218	72,16959

Report

FA		ALT	AST	LDH	BILOT	BIIDIR	Troponina	BNP
FA	Media	56,11	42,22	559,78	1,3244	1,0244	95,20	318,75
	Varianza	5312,111	1201,694	436680,444	1,725	1,529	13835,200	83576,250
	Deviazione std.	72,884	34,665	660,818	1,31324	1,23659	117,623	289,096
RS	Media	34,31	39,31	237,85	,8938	,6862	75,67	993,67
	Varianza	1336,897	965,064	6792,308	,750	,612	3837,867	2025057,33
	Deviazione std.	36,564	31,065	82,415	,86616	,78234	61,951	1423,045
Totale	Media	43,23	40,50	369,55	1,0700	,8245	84,55	608,00
	Varianza	2907,994	1011,405	196482,260	1,133	,961	7557,073	846953,667
	Deviazione std.	53,926	31,803	443,263	1,06426	,98044	86,931	920,301

Report

FA		FIO2	PEEP	Volume	PaO2FO2	Diuresi	Bilancio	Nora1gg
FA	Media	61,67	8,25	543,00	179,7778	1092,44	2039,33	,3278
	Varianza	537,500	11,357	16970,000	12622,194	1852293,78	5682004,75	,126
	Deviazione std.	23,184	3,370	130,269	112,34854	1360,990	2383,696	,35527
RS	Media	49,92	7,62	463,50	242,3846	1624,62	986,23	,1331
	Varianza	30,077	7,923	5272,500	12230,423	1274872,76	1938586,69	,022
	Deviazione std.	5,484	2,815	72,612	110,59124	1129,103	1392,331	,14846
Totale	Media	54,73	7,86	490,00	216,7727	1406,91	1417,05	,2127
	Varianza	256,874	8,829	9742,857	12789,898	1505855,42	3553194,05	,070
	Deviazione std.	16,027	2,971	98,706	113,09243	1227,133	1884,992	,26510

FA in prima giornata vs RS in prima giornata

Report

Ritmo1gg		Età	BMI	SAPSII	APACHE	SOFA	PAmedia	FC
RS	Media	67,60	26,79267	45,67	18,47	9,73	99,60	89,67
	Varianza	159,400	34,819	185,952	34,124	6,352	446,400	298,667
	Deviazione std.	12,625	5,900768	13,636	5,842	2,520	21,128	17,282
FA	Media	78,86	24,57714	60,43	24,29	14,86	89,86	91,14
	Varianza	17,476	17,543	95,952	33,238	5,143	771,143	543,810
	Deviazione std.	4,180	4,188431	9,796	5,765	2,268	27,769	23,320
Totale	Media	71,18	26,08773	50,36	20,32	11,36	96,50	90,14
	Varianza	140,061	29,341	200,909	39,942	11,671	539,500	354,981
	Deviazione std.	11,835	5,416693	14,174	6,320	3,416	23,227	18,841

Report

Ritmo1gg		FR	Temperatura	saturazione	pH	po2	pco2	Na
RS	Media	18,71	35,807	97,907	7,3153	116,60	42,80	139,8000
	Varianza	12,220	1,011	6,415	,022	2490,400	118,029	36,314
	Deviazione std.	3,496	1,0053	2,5328	,14696	49,904	10,864	6,02613
FA	Media	19,83	35,600	96,457	7,2229	92,14	48,00	139,1429
	Varianza	24,567	1,813	15,813	,015	1353,476	458,333	11,143
	Deviazione std.	4,956	1,3466	3,9765	,12120	36,790	21,409	3,33809
Totale	Media	19,05	35,741	97,445	7,2859	108,82	44,45	139,5909
	Varianza	15,103	1,202	9,272	,021	2182,918	215,784	27,491
	Deviazione std.	3,886	1,0962	3,0450	,14332	46,722	14,690	5,24322

Report

Ritmo1gg		K	Ca	Cl	BEE	HCO3	Lattati	Glucosio
RS	Media	4,0200	1,0000	106,00	-1,2333	23,0067	3,6200	153,400
	Varianza	,397	,022	77,857	146,234	43,016	24,693	2676,257
	Deviazione std.	,63042	,14818	8,824	12,09272	6,55869	4,96922	51,7326
FA	Media	4,3143	,8300	105,14	-6,6000	19,8286	5,2286	130,714
	Varianza	,191	,006	25,810	87,520	52,719	12,152	1949,905
	Deviazione std.	,43753	,07937	5,080	9,35521	7,26079	3,48603	44,1577
Totale	Media	4,1136	,9459	105,73	-2,9409	21,9955	4,1318	146,182
	Varianza	,339	,023	59,446	129,041	46,036	20,522	2458,251
	Deviazione std.	,58252	,15168	7,710	11,35961	6,78496	4,53015	49,5808

Report

Ritmo1gg		Ematocrito	Hb	GR	GB	Neutrofil	Linfociti	Piastrine
RS	Media	29,8933	10,1000	5,1487	15047,3333	80,3067	13,0333	288,7333
	Varianza	18,614	1,541	45,248	72119292,4	387,616	416,035	25533,781
	Deviazione std.	4,31434	1,24154	6,72668	8492,30784	19,68798	20,39694	159,79293
FA	Media	30,6286	10,0286	3,5486	6781,4286	78,0571	12,4571	102,8571
	Varianza	24,352	2,372	,403	25017447,6	135,763	31,346	4709,476
	Deviazione std.	4,93481	1,54025	,63465	5001,74446	11,65173	5,59877	68,62562
Totale	Media	30,1273	10,0773	4,6395	12417,2727	79,5909	12,8500	229,5909
	Varianza	19,490	1,707	30,862	70755820,8	298,350	286,388	26220,348
	Deviazione std.	4,41471	1,30637	5,55540	8411,64792	17,27282	16,92301	161,92699

Report

Ritmo1gg		PCR	PCT	TSH	FT3	FT4	Creatinina	Urea
RS	Media	20,6407	14,3073	,377333	3,2150	2,2217	2,2473	112,0667
	Varianza	93,959	513,694	,078	2,131	3,423	4,468	6400,924
	Deviazione std.	9,69326	22,66482	,2786465	1,45991	1,85016	2,11374	80,00577
FA	Media	16,1957	25,6086	,274400	2,4380	1,9260	2,3714	101,0000
	Varianza	141,031	1145,380	,005	,325	,383	2,765	3196,667
	Deviazione std.	11,87564	33,84346	,0692301	,57032	,61889	1,66279	56,53907
Totale	Media	19,1590	17,9032	,330545	2,8618	2,0873	2,2868	108,5455
	Varianza	107,993	698,741	,044	1,360	1,889	3,772	5208,450
	Deviazione std.	10,39197	26,43370	,2088748	1,16638	1,37426	1,94218	72,16959

Report

Ritmo1gg		ALT	AST	LDH	BiTOT	BiDIR	Troponina	BNP
RS	Media	39,40	40,07	261,53	,8853	,6653	75,67	827,50
	Varianza	1902,543	834,781	10773,838	,646	,533	3837,867	1460483,67
	Deviazione std.	43,618	28,893	103,797	,80350	,73031	61,951	1208,505
FA	Media	51,43	41,43	601,00	1,4657	1,1657	95,20	315,33
	Varianza	5623,619	1590,619	570882,667	2,190	1,921	13835,200	125294,333
	Deviazione std.	74,991	39,883	755,568	1,47983	1,38592	117,623	353,969
Totale	Media	43,23	40,50	369,55	1,0700	,8245	84,55	608,00
	Varianza	2907,994	1011,405	196482,260	1,133	,961	7557,073	846953,667
	Deviazione std.	53,926	31,803	443,263	1,06426	,98044	86,931	920,301

Report

Ritmo1gg		FiO2	PEEP	Volume	PaO2FO2	Diuresi	Bilancio	Nora1gg
RS	Media	48,93	7,27	463,50	243,8667	1757,33	1035,87	,1273
	Varianza	33,495	7,638	5272,500	12857,410	1638045,95	2842828,12	,020
	Deviazione std.	5,788	2,764	72,612	113,39052	1279,862	1686,069	,14240
FA	Media	67,14	9,33	543,00	158,7143	656,00	2233,86	,3957
	Varianza	557,143	10,267	16970,000	8996,238	483552,000	4661292,14	,141
	Deviazione std.	23,604	3,204	130,269	94,84850	695,379	2159,003	,37598
Totale	Media	54,73	7,86	490,00	216,7727	1406,91	1417,05	,2127
	Varianza	256,874	8,829	9742,857	12789,898	1505855,42	3553194,05	,070
	Deviazione std.	16,027	2,971	98,706	113,09243	1227,133	1884,992	,26510

Media, varianza e deviazione standard dei parametri registrati in terza giornata (cap. 5.4.3)

FA vs RS

Report

FA		SOFA3	PAmedia3	FC3	FR3	T3	Saturazione3	pH3
FA	Media	12,43	127,71	79,00	19,00	36,13	98,3714	7,3714
	Varianza	6,952	311,238	526,000	20,400	,436	7,512	,006
	Deviazione std.	2,637	17,642	22,935	4,517	,660	2,74087	,07426
RS	Media	7,85	113,00	67,85	17,00	36,21	98,9769	7,4415
	Varianza	14,974	189,667	196,308	12,250	,442	,509	,007
	Deviazione std.	3,870	13,772	14,011	3,500	,665	,71315	,08405
Totale	Media	9,45	118,15	71,75	17,80	36,18	98,7650	7,4170
	Varianza	16,682	269,924	319,882	15,314	,419	2,781	,007
	Deviazione std.	4,084	16,429	17,885	3,913	,647	1,66774	,08591

Report

FA		pO23	pCO23	Na3	K3	Ca3	Cl3	BEE3
FA	Media	124,43	42,57	137,429	3,7286	1,0814	102,429	-,4000
	Varianza	917,619	95,952	3,619	,142	,029	16,286	9,093
	Deviazione std.	30,292	9,796	1,9024	,37733	,17024	4,0356	3,01552
RS	Media	139,31	41,15	143,308	3,6385	1,0608	108,308	4,0231
	Varianza	2000,897	43,308	16,564	,336	,010	12,564	19,512
	Deviazione std.	44,731	6,581	4,0699	,57957	,09785	3,5446	4,41723
Totale	Media	134,10	41,65	141,250	3,6700	1,0680	106,250	2,4750
	Varianza	1606,516	58,134	19,882	,259	,015	21,355	19,880
	Deviazione std.	40,081	7,625	4,4589	,50897	,12370	4,6212	4,45868

Report

FA		HCO33	Lattati3	Glucosio3	Hb3	GR3	GB3	Neutrofil3
FA	Media	24,8286	1,9571	184,00	9,857	3,4957	22834,57	85,800
	Varianza	5,949	2,076	3600,000	,140	,169	258948240	88,440
	Deviazione std.	2,43907	1,44090	60,000	,3735	,41154	16091,869	9,4043
RS	Media	28,2077	1,3692	161,15	10,077	3,3385	13849,62	81,038
	Varianza	12,229	,199	2381,808	,335	,058	56081268,6	387,203
	Deviazione std.	3,49701	,44607	48,804	,5790	,24010	7488,743	19,6775
Totale	Media	27,0250	1,5750	169,15	10,000	3,3935	16994,35	82,705
	Varianza	12,337	,864	2766,134	,267	,096	136525452	277,907
	Deviazione std.	3,51237	,92956	52,594	,5171	,30954	11684,411	16,6705

Report

FA		Linfociti3	Piastrine3	PCR3	PCT3	TSH3	ft33	ft43
FA	Media	7,400	173,4286	19,5843	18,2300	,41650	2,5450	1,2850
	Varianza	20,047	26566,952	118,208	1333,472	,194	,031	,154
	Deviazione std.	4,4774	162,99372	10,87235	36,51673	,440919	,17483	,39239
RS	Media	12,629	228,0769	12,9462	7,8938	,39775	2,9638	1,6788
	Varianza	443,847	21606,744	68,293	28,684	,257	,337	,546
	Deviazione std.	21,0677	146,99232	8,26398	5,35576	,506847	,58027	,73926
Totale	Media	10,799	208,9500	15,2695	11,5115	,40400	2,8242	1,5475
	Varianza	293,204	22751,103	91,014	464,797	,217	,265	,427
	Deviazione std.	17,1232	150,83469	9,54012	21,55915	,465386	,51490	,65372

Report

FA		Creatinina3	Urea3	ALT3	AST3	LDH3	BiTOT3	BiDIR3
FA	Media	1,8686	112,14	46,29	32,00	760,14	1,3486	1,0010
	Varianza	,432	1545,476	2657,905	505,000	615320,143	1,578	1,044
	Deviazione std.	,65713	39,313	51,555	22,472	784,423	1,25610	1,02192
RS	Media	1,6292	95,46	31,46	34,69	224,31	1,0062	,7354
	Varianza	,851	2668,603	1309,769	603,397	2088,564	,806	,593
	Deviazione std.	,92246	51,659	36,191	24,564	45,701	,89754	,77023
Totale	Media	1,7130	101,30	36,65	33,75	411,85	1,1260	,8284
	Varianza	,688	2240,116	1719,187	542,303	264388,239	1,035	,721
	Deviazione std.	,82916	47,330	41,463	23,287	514,187	1,01740	,84934

Report

FA		Troponina3	BNP3	FIO23	PEEP3	Volume3	PaO2FO23	Nora3gg
FA	Media	575,667	1521,00	52,14	9,43	468,00	261,0000	,29714
	Varianza	711712,333	.	240,476	7,286	1970,000	10417,333	,079
	Deviazione std.	843,6304	.	15,507	2,699	44,385	102,06534	,280993
RS	Media	109,333	1487,33	48,83	8,89	477,86	310,0769	,10000
	Varianza	6480,333	525076,333	48,152	1,361	7715,476	13553,077	,020
	Deviazione std.	80,5005	724,622	6,939	1,167	87,838	116,41768	,142712
Totale	Media	342,500	1495,75	50,05	9,13	473,75	292,9000	,16900
	Varianza	352517,100	350334,250	112,275	3,717	4950,568	12426,305	,047
	Deviazione std.	593,7315	591,890	10,596	1,928	70,360	111,47334	,217035

Report

FA		Diuresi3	Bilancio3
FA	Media	905,71	-673,14
	Varianza	2075395,24	7530925,48
	Deviazione std.	1440,623	2744,253
RS	Media	3176,15	-616,77
	Varianza	4352742,31	7178774,19
	Deviazione std.	2086,323	2679,323
Totale	Media	2381,50	-636,50
	Varianza	4638950,26	6912910,68
	Deviazione std.	2153,822	2629,241

Media, varianza e deviazione standard dei parametri registrati in prima giornata ed in terza giornata analizzati in base all'esito (cap. 5.4.4)

Sopravvissuti vs deceduti

Report

Sopravvivenza		Età	BMI	SAPSII	APACHE	SOFA	SOFA3	PAMedia
deceduti	Media	76,57	28,90714	59,86	22,57	12,86	11,60	97,71
	Varianza	51,619	66,401	88,143	42,619	20,476	10,300	642,571
	Deviazione std.	7,185	8,148697	9,388	6,528	4,525	3,209	25,349
sopravvissuti	Media	68,67	24,77200	45,93	19,27	10,67	8,73	95,93
	Varianza	166,667	9,724	197,495	37,924	7,095	17,495	532,781
	Deviazione std.	12,910	3,118304	14,053	6,158	2,664	4,183	23,082
Totale	Media	71,18	26,08773	50,36	20,32	11,36	9,45	96,50
	Varianza	140,061	29,341	200,909	39,942	11,671	16,682	539,500
	Deviazione std.	11,835	5,416693	14,174	6,320	3,416	4,084	23,227

Report

Sopravvivenza		FC	FR	Temperatura	saturazione	pH	po2	pco2
deceduti	Media	93,57	20,20	35,886	96,214	7,2629	96,86	47,71
	Varianza	531,619	20,700	,318	16,488	,028	1488,810	442,238
	Deviazione std.	23,057	4,550	,5640	4,0606	,16730	38,585	21,029
sopravvissuti	Media	88,53	18,67	35,673	98,020	7,2967	114,40	42,93
	Varianza	295,981	13,952	1,651	5,730	,018	2531,400	126,352
	Deviazione std.	17,204	3,735	1,2848	2,3938	,13573	50,313	11,241
Totale	Media	90,14	19,05	35,741	97,445	7,2859	108,82	44,45
	Varianza	354,981	15,103	1,202	9,272	,021	2182,918	215,784
	Deviazione std.	18,841	3,886	1,0962	3,0450	,14332	46,722	14,690

Report

Sopravvivenza		Na	K	Ca	Cl	BEE	HCO3	Lattati
deceduti	Media	137,5714	4,1857	,9029	103,14	-3,9429	21,8429	4,5000
	Varianza	15,952	,291	,019	41,143	110,523	64,063	13,343
	Deviazione std.	3,99404	,53984	,13913	6,414	10,51299	8,00393	3,65285
sopravvissuti	Media	140,5333	4,0800	,9660	106,93	-2,4733	22,0667	3,9600
	Varianza	31,410	,380	,025	66,638	145,458	41,581	24,965
	Deviazione std.	5,60442	,61667	,15765	8,163	12,06059	6,44833	4,99654
Totale	Media	139,5909	4,1136	,9459	105,73	-2,9409	21,9955	4,1318
	Varianza	27,491	,339	,023	59,446	129,041	46,036	20,522
	Deviazione std.	5,24322	,58252	,15168	7,710	11,35961	6,78496	4,53015

Report

Sopravvivenza		Glucosio	Ematocrito	Hb	GR	GB	Neutrofilii	Linfociti
deceduti	Media	143,429	30,7286	10,3000	3,4571	9055,7143	80,4857	10,4286
	Varianza	1943,286	35,392	3,577	,265	66738795,2	156,458	34,496
	Deviazione std.	44,0827	5,94915	1,89121	,51484	8169,38157	12,50832	5,87331
sopravvissuti	Media	147,467	29,8467	9,9733	5,1913	13986,0000	79,1733	13,9800
	Varianza	2848,981	13,801	,991	45,155	69244668,6	379,885	410,499
	Deviazione std.	53,3758	3,71500	,99532	6,71974	8321,33815	19,49064	20,26077
Totale	Media	146,182	30,1273	10,0773	4,6395	12417,2727	79,5909	12,8500
	Varianza	2458,251	19,490	1,707	30,862	70755820,8	298,350	286,388
	Deviazione std.	49,5808	4,41471	1,30637	5,55540	8411,64792	17,27282	16,92301

Report

Sopravvivenza		Piastrine	PCR	PCT	TSH	ft3	ft4	Creatinina
deceduti	Media	154,7143	19,2329	26,1014	,241333	2,6133	1,9267	2,0900
	Varianza	14288,905	179,494	1144,876	,003	,517	,559	3,187
	Deviazione std.	119,53621	13,39753	33,83601	,0517333	,71905	,74769	1,78531
sopravvissuti	Media	264,5333	19,1221	14,0773	,364000	2,9550	2,1475	2,3787
	Varianza	29095,267	83,295	508,162	,057	1,759	2,523	4,264
	Deviazione std.	170,57335	9,12664	22,54244	,2384785	1,32641	1,58842	2,06487
Totale	Media	229,5909	19,1590	17,9032	,330545	2,8618	2,0873	2,2868
	Varianza	26220,348	107,993	698,741	,044	1,360	1,889	3,772
	Deviazione std.	161,92699	10,39197	26,43370	,2088748	1,16638	1,37426	1,94218

Report

Sopravvivenza		Urea	ALT	AST	LDH	BiTOT	BiDIR	Troponina
deceduti	Media	111,2857	75,71	49,29	642,86	1,7957	1,4486	133,67
	Varianza	3007,238	5907,905	1254,905	544659,810	2,776	2,480	22065,333
	Deviazione std.	54,83829	76,863	35,425	738,011	1,66601	1,57475	148,544
sopravvissuti	Media	107,2667	28,07	36,40	242,00	,7313	,5333	66,13
	Varianza	6518,352	1056,067	922,686	6518,286	,123	,094	3069,554
	Deviazione std.	80,73631	32,497	30,376	80,736	,35102	,30584	55,404
Totale	Media	108,5455	43,23	40,50	369,55	1,0700	,8245	84,55
	Varianza	5208,450	2907,994	1011,405	196482,260	1,133	,961	7557,073
	Deviazione std.	72,16959	53,926	31,803	443,263	1,06426	,98044	86,931

Report

Sopravvivenza		BNP	FIO2	PEEP	Volume	PaO2FO2	Diuresi	Bilancio
deceduti	Media	1031,67	58,57	7,67	585,00	180,0000	1081,71	1377,43
	Varianza	1922821,33	414,286	4,267	26425,000	7903,667	2498420,57	7435108,95
	Deviazione std.	1386,658	20,354	2,066	162,558	88,90257	1580,639	2726,740
sopravvissuti	Media	290,25	52,93	7,93	466,25	233,9333	1558,67	1435,53
	Varianza	97912,917	196,924	11,067	4518,750	14805,924	1110480,24	2142164,84
	Deviazione std.	312,910	14,033	3,327	67,222	121,67959	1053,793	1463,614
Totale	Media	608,00	54,73	7,86	490,00	216,7727	1406,91	1417,05
	Varianza	846953,667	256,874	8,829	9742,857	12789,898	1505855,42	3553194,05
	Deviazione std.	920,301	16,027	2,971	98,706	113,09243	1227,133	1884,992

Report

Sopravvivenza		PAmedia3	FC3	FR3	T3	Saturazione3	pH3	pO23
deceduti	Media	121,00	74,00	18,33	36,18	99,2400	7,3820	135,80
	Varianza	581,500	322,000	8,333	,222	,128	,004	553,700
	Deviazione std.	24,114	17,944	2,887	,471	,35777	,06017	23,531
sopravvissuti	Media	117,20	71,00	17,67	36,18	98,6067	7,4287	133,53
	Varianza	196,314	339,714	17,879	,505	3,631	,008	2020,695
	Deviazione std.	14,011	18,431	4,228	,710	1,90543	,09164	44,952
Totale	Media	118,15	71,75	17,80	36,18	98,7650	7,4170	134,10
	Varianza	269,924	319,882	15,314	,419	2,781	,007	1606,516
	Deviazione std.	16,429	17,885	3,913	,647	1,66774	,08591	40,081

Report

Sopravvivenza		pCO23	Na3	K3	Ca3	Cl3	BEE3	HCO33
deceduti	Media	42,40	138,200	3,6400	1,0580	102,800	,6600	25,5600
	Varianza	67,300	11,700	,118	,030	24,200	9,883	7,523
	Deviazione std.	8,204	3,4205	,34351	,17441	4,9193	3,14372	2,74281
sopravvissuti	Media	41,40	142,267	3,6800	1,0713	107,400	3,0800	27,5133
	Varianza	59,400	19,210	,317	,012	16,400	22,587	13,571
	Deviazione std.	7,707	4,3829	,56341	,10967	4,0497	4,75262	3,68392
Totale	Media	41,65	141,250	3,6700	1,0680	106,250	2,4750	27,0250
	Varianza	58,134	19,882	,259	,015	21,355	19,880	12,337
	Deviazione std.	7,625	4,4589	,50897	,12370	4,6212	4,45868	3,51237

Report

Sopravvivenza		Lattati3	Glucosio3	Hb3	GR3	GB3	Neutrofilii3	Linfociti3
deceduti	Media	2,2800	182,20	9,860	3,3880	18524,40	86,140	6,396
	Varianza	2,697	4028,200	,208	,056	336250057	120,963	19,163
	Deviazione std.	1,64225	63,468	,4561	,23573	18337,122	10,9983	4,3776
sopravvissuti	Media	1,3400	164,80	10,047	3,3953	16484,33	81,560	12,267
	Varianza	,165	2522,029	,294	,114	88098310,2	336,980	383,212
	Deviazione std.	,40673	50,220	,5423	,33785	9386,070	18,3570	19,5758
Totale	Media	1,5750	169,15	10,000	3,3935	16994,35	82,705	10,799
	Varianza	,864	2766,134	,267	,096	136525452	277,907	293,204
	Deviazione std.	,92956	52,594	,5171	,30954	11684,411	16,6705	17,1232

Report

Sopravvivenza		Piastrine3	PCR3	PCT3	TSH3	ft33	ft43	Creatinina3
deceduti	Media	137,8000	22,3460	23,2620	,17800	2,6600	1,4500	1,6640
	Varianza	10256,200	139,172	1855,754	,019	,004	,110	,210
	Deviazione std.	101,27290	11,79712	43,07846	,138654	,06245	,33151	,45785
sopravvissuti	Media	232,6667	12,9107	7,5947	,47933	2,8789	1,5800	1,7293
	Varianza	25535,524	59,909	34,831	,267	,350	,555	,872
	Deviazione std.	159,79838	7,74011	5,90178	,517164	,59168	,74523	,93381
Totale	Media	208,9500	15,2695	11,5115	,40400	2,8242	1,5475	1,7130
	Varianza	22751,103	91,014	464,797	,217	,265	,427	,688
	Deviazione std.	150,83469	9,54012	21,55915	,465386	,51490	,65372	,82916

Report

Sopravvivenza		Urea3	ALT3	AST3	LDH3	BilTOT3	BilDIR3	Troponina3
deceduti	Media	120,60	57,20	27,60	774,60	1,9960	1,5974	786,500
	Varianza	1212,800	3373,700	478,800	841908,300	2,727	1,991	1156720,50
	Deviazione std.	34,825	58,084	21,881	917,556	1,65125	1,41086	1075,5094
sopravvissuti	Media	94,87	29,80	35,80	290,93	,8360	,5720	120,500
	Varianza	2516,267	1168,171	581,171	55606,638	,265	,129	4819,000
	Deviazione std.	50,162	34,179	24,107	235,811	,51510	,35867	69,4190
Totale	Media	101,30	36,65	33,75	411,85	1,1260	,8284	342,500
	Varianza	2240,116	1719,187	542,303	264388,239	1,035	,721	352517,100
	Deviazione std.	47,330	41,463	23,287	514,187	1,01740	,84934	593,7315

Report

Sopravvivenza		BNP3	FIO23	PEEP3	Volume3	PaO2FO23	Diuresi3	Bilancio3
deceduti	Media	2311,00	48,00	8,80	460,00	283,4000	1190,00	78,60
	Varianza	.	32,500	1,200	2800,000	3630,800	2784400,00	8757807,30
	Deviazione std.	.	5,701	1,095	52,915	60,25612	1668,652	2959,359
sopravvissuti	Media	1224,00	50,79	9,27	478,33	296,0667	2778,67	-874,87
	Varianza	82413,000	143,258	5,018	6012,500	15783,924	4824140,95	6636068,12
	Deviazione std.	287,077	11,969	2,240	77,540	125,63409	2196,393	2576,057
Totale	Media	1495,75	50,05	9,13	473,75	292,9000	2381,50	-636,50
	Varianza	350334,250	112,275	3,717	4950,568	12426,305	4638950,26	6912910,68
	Deviazione std.	591,890	10,596	1,928	70,360	111,47334	2153,822	2629,241

Report

Sopravvivenza		Nora1gg	Nora3gg
deceduti	Media	,3671	,26200
	Varianza	,160	,089
	Deviazione std.	,40015	,298530
sopravvissuti	Media	,1407	,13800
	Varianza	,019	,034
	Deviazione std.	,13895	,185326
Totale	Media	,2127	,16900
	Varianza	,070	,047
	Deviazione std.	,26510	,217035

Media, varianza e deviazione standard della durata della degenza e dell'utilizzo delle misure di supporto nei pazienti sopravvissuti all'evento (cap. 5.4.5)

Sopravvissuti con FA vs sopravvissuti in RS

Report

Sopravvisuti		Degenza	Vasoattivo	CVVH	Ventilazione
RS	Media	16,42	6,42	3,83	6,50
	Varianza	164,447	59,902	68,333	71,182
	Deviazione std.	12,824	7,740	8,266	8,437
FA	Media	23,00	7,33	7,00	12,00
	Varianza	192,000	44,333	43,000	151,000
	Deviazione std.	13,856	6,658	6,557	12,288
Totale	Media	17,73	6,60	4,47	7,60
	Varianza	164,067	53,543	61,552	82,686
	Deviazione std.	12,809	7,317	7,846	9,093

Test U di Mann-Whitney applicato alle variabili registrate in prima giornata: confronto tra pazienti con FA in prima giornata e pazienti in RS in prima giornata (5.4.1)

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di Età è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,003 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
2	La distribuzione di BMI è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,447 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di SAPSII è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,011 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
4	La distribuzione di APACHE è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,106 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di SOFA è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,001 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
6	La distribuzione di PAmelia è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di FC è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di FR è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di Temperatura è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,837 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

10	La distribuzione di saturazione è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,630 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
11	La distribuzione di pH è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,091 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di po2 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di pco2 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,837 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di Na è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
15	La distribuzione di K è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,185 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di Ca è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,007 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
17	La distribuzione di Cl è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,731 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
18	La distribuzione di BEE è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,332 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
19	La distribuzione di HCO3 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,447 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
20	La distribuzione di Lattati è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,091 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

21	La distribuzione di Glucosio è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,267 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
22	La distribuzione di Ematocrito è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,680 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
23	La distribuzione di Hb è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
24	La distribuzione di GR è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
25	La distribuzione di GB è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,014 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
26	La distribuzione di Neutrofili è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,332 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
27	La distribuzione di Linfociti è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,142 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
28	La distribuzione di Piastrine è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,002 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
29	La distribuzione di PCR è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,360 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
30	La distribuzione di PCT è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,447 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
31	La distribuzione di TSH è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

32	La distribuzione di fT3 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,329 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
33	La distribuzione di fT4 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
34	La distribuzione di Creatinina è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,332 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
35	La distribuzione di Urea è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
36	La distribuzione di ALT è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,680 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
37	La distribuzione di AST è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,945 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
38	La distribuzione di LDH è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
39	La distribuzione di BilTOT è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
40	La distribuzione di BilDIR è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,407 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
41	La distribuzione di Troponina è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
42	La distribuzione di BNP è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni independent i	,857 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

43	La distribuzione di FIO2 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,047 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
44	La distribuzione di PEEP è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,302 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
45	La distribuzione di Volume è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,371 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
46	La distribuzione di PaO2FO2 è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,066 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
47	La distribuzione di Diuresi è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,026 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
48	La distribuzione di Bilancio è la stessa sulle categorie di Ritmo1gg.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,368 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Test U di Mann-Whitney applicato alle variabili registrate in prima giornata ed in terza giornata: confronto tra pazienti sopravvissuti e deceduti (5.4.4)

Parametri raccolti in prima giornata

Riepilogo test delle ipotesi				
	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di FA è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,014 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
2	La distribuzione di Età è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,066 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di BMI è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,447 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
4	La distribuzione di SAPSII è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,026 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
5	La distribuzione di APACHE è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,490 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
6	La distribuzione di SOFA è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di PAMedia è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di FC è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,680 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di FR è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,672 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

10	La distribuzione di Temperatura è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
11	La distribuzione di saturazione è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,368 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di pH è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,490 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di po2 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,490 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di pco2 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,945 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
15	La distribuzione di Na è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,298 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di K è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,680 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
17	La distribuzione di Ca è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,368 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
18	La distribuzione di Cl è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,332 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
19	La distribuzione di BEE è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
20	La distribuzione di HCO3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

21	La distribuzione di Lattati è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,407 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
22	La distribuzione di Glucosio è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
23	La distribuzione di Ematocrito è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,945 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
24	La distribuzione di Hb è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,731 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
25	La distribuzione di GR è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,731 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
26	La distribuzione di GB è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,056 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
27	La distribuzione di Neutrofili è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
28	La distribuzione di Linfociti è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,731 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
29	La distribuzione di Piastrine è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,210 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
30	La distribuzione di PCR è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
31	La distribuzione di PCT è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,581 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

32	La distribuzione di TSH è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,776 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
33	La distribuzione di FT3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
34	La distribuzione di FT4 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
35	La distribuzione di Creatinina è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,891 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
36	La distribuzione di Urea è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,535 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
37	La distribuzione di ALT è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,091 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
38	La distribuzione di AST è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,298 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
39	La distribuzione di LDH è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,039 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
40	La distribuzione di BilTOT è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
41	La distribuzione di BilDIR è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,407 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
42	La distribuzione di Troponina è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,497 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

43	La distribuzione di BNP è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,400 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
44	La distribuzione di FiO2 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,581 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
45	La distribuzione di PEEP è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,791 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
46	La distribuzione di Volume è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,295 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
47	La distribuzione di PaO2FO2 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,237 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
48	La distribuzione di Diuresi è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,123 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
49	La distribuzione di Bilancio è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,630 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
50	La distribuzione di Nora1gg è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,210 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Parametri raccolti in terza giornata

Riepilogo test delle ipotesi

	Ipotesi null	Test	Sig.	Decisione
1	La distribuzione di SOFA3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,197 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
2	La distribuzione di PAmelia3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,735 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
3	La distribuzione di FC3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
4	La distribuzione di FR3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,536 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
5	La distribuzione di T3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
6	La distribuzione di Saturazione3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,735 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
7	La distribuzione di pH3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,306 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
8	La distribuzione di pO23 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,672 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
9	La distribuzione di pCO23 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
10	La distribuzione di Na3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,098 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

11	La distribuzione di K3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
12	La distribuzione di Ca3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,612 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
13	La distribuzione di Cl3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,081 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
14	La distribuzione di BEE3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,497 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
15	La distribuzione di HCO33 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,266 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
16	La distribuzione di Lattati3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,081 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
17	La distribuzione di Glucosio3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
18	La distribuzione di Hb3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,933 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
19	La distribuzione di GR3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,445 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
20	La distribuzione di GB3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
21	La distribuzione di Neutrofili3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,306 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

22	La distribuzione di Linfociti ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,395 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
23	La distribuzione di Piastrine ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,395 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
24	La distribuzione di PCR ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,142 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
25	La distribuzione di PCT ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
26	La distribuzione di TSH ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,600 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
27	La distribuzione di FT ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,727 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
28	La distribuzione di FT ⁴ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
29	La distribuzione di Creatinina ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,866 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
30	La distribuzione di Urea ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,553 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
31	La distribuzione di ALT ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,349 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
32	La distribuzione di AST ³ è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,553 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

33	La distribuzione di LDH3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,015 ₁	Rifiuta l'ipotesi null.
34	La distribuzione di BIIOT3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,168 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
35	La distribuzione di BII DIR3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,197 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
36	La distribuzione di Troponina3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
37	La distribuzione di BNP3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,500 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
38	La distribuzione di FIO23 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,893 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
39	La distribuzione di PEEP3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,913 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
40	La distribuzione di Volume3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,600 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
41	La distribuzione di PaO2FO23 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,933 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
42	La distribuzione di Diuresi3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,142 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
43	La distribuzione di Bilancio3 è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,800 ₁	Mantieni l'ipotesi null.

44	La distribuzione di Nora3gg è la stessa sulle categorie di Sopravvivenza.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendent 	,497 ₁	Mantieni l'ipotesi null.
----	---	---	-------------------	--------------------------

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,05.

₁ Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Bibliografia

1. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; **40**(4): 463-75.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; **101**(6): 1644-55.
3. Siegel JH, Greenspan M, Del Guercio LR. Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. *Annals of surgery*. 1967; **165**(4): 504-17.
4. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical care (London, England)*. 2002; **6**(6): 500-8.
5. Seguin P, Signouret T, Laviolle B, Branger B, Malledant Y. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2004; **32**(3): 722-6.
6. Christian SA, Schorr C, Ferchau L, Jarbrink ME, Parrillo JE, Gerber DR. Clinical characteristics and outcomes of septic patients with new-onset atrial fibrillation. *Journal of critical care*. 2008; **23**(4): 532-6.
7. Guenancia C, Binquet C, Laurent G, Vinault S, Bruyere R, Prin S, et al. Incidence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation in Septic Shock Patients in a Medical ICU: Data from 7-Day Holter ECG Monitoring. *PloS one*. 2015; **10**(5): e0127168.
8. Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML, et al. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 2014; **41**(5): 461-8.
9. Kuipers S, Klein Klouwenberg PM, Cremer OL. Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review. *Critical care (London, England)*. 2014; **18**(6): 688.
10. 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; **315**(8): 801-10.
11. Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Critical care clinics*. 1985; **1**(3): 591-607.

12. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *The Lancet Infectious diseases*. 2008; **8**(1): 32-43.
13. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2013; **369**(21): 2063.
14. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive care medicine*. 2014; **40**(10): 1560-3.
15. Gamkrelidze M, Intskirveli N, Vardosanidze K, Goliadze L, Chikhladze K, Ratiani L. Myocardial dysfunction during septic shock (review). *Georgian medical news*. 2014; (237): 40-6.
16. Parratt JR. Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998; **41 Suppl A**: 31-9.
17. Ziaja M. Septic encephalopathy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013; **13**(10): 383.
18. Maxime V, Siami S, Annane D. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. *Critical care medicine*. 2007; **35**(9 Suppl): S596-601.
19. Harms FA, Bodmer SI, Raat NJ, Mik EG. Non-invasive monitoring of mitochondrial oxygenation and respiration in critical illness using a novel technique. *Critical care (London, England)*. 2015; **19**: 343.
20. Nuzzo E, Berg KM, Andersen LW, Balkema J, Montissol S, Cocchi MN, et al. Pyruvate Dehydrogenase Activity Is Decreased in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Sepsis. A Prospective Observational Trial. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015; **12**(11): 1662-6.
21. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2015; **41**(6): 650-8.
22. Pigozzi L, Aron JP, Ball J, Cecconi M. Understanding platelet dysfunction in sepsis. *Intensive care medicine*. 2016; **42**(4): 583-6.
23. Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Liver involvement in systemic infection. *World journal of hepatology*. 2014; **6**(9): 632-42.
24. Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2013; **43**(10): 278-84.
25. Umbro I, Gentile G, Tinti F, Muiesan P, Mitterhofer AP. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury. *The Journal of infection*. 2016; **72**(2): 131-42.
26. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998; **26**(11): 1793-800.

27. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Critical care medicine*. 2014; **42**(3): 625-31.
28. Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *Jama*. 2011; **306**(23): 2614-5.
29. Schmidt GAC, P.F. . Investigational and ineffective therapies for sepsis. In: D.J. PEPS, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA (Accessed on June 1, 2016); 2016.
30. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2012; **12**(12): 919-24.
31. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine*. 2003; **31**(4): 1250-6.
32. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012; **10**(6): 701-6.
33. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *The New England journal of medicine*. 2013; **369**(18): 1726-34.
34. Guenancia C, Laurent G, Bruyere R, Quenot JP. New-Onset Atrial Fibrillation in Sepsis: So Common, but So Different. *Critical care medicine*. 2016; **44**(5): e306-7.
35. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014; **5**(1): 73-9.
36. van Ierssel SH, Jorens PG, Van Craenenbroeck EM, Conraads VM. The endothelium, a protagonist in the pathophysiology of critical illness: focus on cellular markers. *BioMed research international*. 2014; **2014**: 985813.
37. Vincent JL, Orbegozo Cortes D, Acheampong A. Current haemodynamic management of septic shock. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2016; **45**(4 Pt 2): e99-e103.
38. Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*. 2015; **19**: 251.
39. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015; **10**(8): e0129305.
40. Pollard S, Edwin SB, Alaniz C. Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2015; **40**(7): 438-50.

41. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of intensive care*. 2016; **4**: 22.
42. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *International journal of cardiology*. 2016; **203**: 22-9.
43. Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, et al. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World journal of cardiology*. 2016; **8**(3): 267-76.
44. Ferreira C, Providencia R, Ferreira MJ, Goncalves LM. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015; **105**(5): 519-26.
45. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997; **96**(10): 3542-8.
46. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; **104**(24): 2886-91.
47. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2004; **94**(4): 508-10.
48. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015; **79**(3): 495-502.
49. Gallo de Moraes A, Patel PA, Mahal E, Kramer CL, Diaz Soto JC, Moua T. Acute fever and seizure in a patient with recent atrial fibrillation ablation. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015; **44**(4): 314-6.
50. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*. 2009; **119**(14): 1853-66.
51. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *European heart journal*. 2012; **33**(4): 531-7.
52. Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. *The Journal of surgical research*. 2006; **135**(1): 68-75.
53. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kolyvaki SG, Lyrarakis GM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart*. 2008; **94**(2): 200-4.

54. Yao SY, Chu JM, Chen KP, Tang M, Fang PH, Wang FZ, et al. Inflammation in lone atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2009; **32**(2): 94-8.
55. Salman S, Bajwa A, Gajic O, Afessa B. Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *Journal of intensive care medicine*. 2008; **23**(3): 178-83.
56. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bogelein D, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Critical care (London, England)*. 2010; **14**(3): R108.
57. Okazaki R, Iwasaki YK, Miyauchi Y, Hirayama Y, Kobayashi Y, Katoh T, et al. lipopolysaccharide induces atrial arrhythmogenesis via down-regulation of L-type Ca²⁺ channel genes in rats. *International heart journal*. 2009; **50**(3): 353-63.
58. Annane D, Sebille V, Duboc D, Le Heuzey JY, Sadoul N, Bouvier E, et al. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008; **178**(1): 20-5.
59. Goss CH, Carson SS. Is severe sepsis associated with new-onset atrial fibrillation and stroke? *Jama*. 2011; **306**(20): 2264-6.
60. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, et al. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *American heart journal*. 2013; **165**(6): 949-55 e3.
61. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014; **146**(5): 1187-95.
62. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010; **31**(19): 2369-429.
63. Knight BP. Cardioversion for specific arrhythmias. In: Page RL, editor. UpToDate. UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 1, 2016); 2016.
64. Maffe S, Paffoni P, Perucca A, Dellavesa P, Parravicini U, Nicali R, et al. [Effects of pretreatment with amiodarone infusion in patients with persistent atrial fibrillation submitted to external electrical cardioversion: a single center experience]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2008; **9**(7): 504-8.
65. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2016; **457**: 46-53.
66. Sanchez M, Jimenez-Lendinez M, Cidoncha M, Asensio MJ, Herrero E, Collado A, et al. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2011; **39**(6): 1022-9.

67. Khan MU, Komolafe BO, Weber KT. Cation interdependency in acute stressor states. *The American journal of the medical sciences*. 2013; **345**(5): 401-4.
68. Padhi R, Panda BN, Jagati S, Patra SC. Hyponatremia in critically ill patients. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2014; **18**(2): 83-7.
69. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *European journal of internal medicine*. 2012; **23**(3): 203-11.
70. Velissaris D, Karamouzou V, Ktenopoulos N, Pierrakos C, Karanikolas M. The Use of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Acidosis in Sepsis: A Literature Update on a Long Term Debate. *Critical care research and practice*. 2015; **2015**: 605830.
71. Drechsler S, Weixelbaumer KM, Weidinger A, Raeven P, Khadem A, Redl H, et al. Why do they die? Comparison of selected aspects of organ injury and dysfunction in mice surviving and dying in acute abdominal sepsis. *Intensive care medicine experimental*. 2015; **3**(1): 48.
72. O'Brien PJ. Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology*. 2008; **245**(3): 206-18.
73. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *Jama*. 2011; **306**(20): 2248-54.
74. Wells GLM, P. E. Incidence and prognosis of atrial fibrillation in patients with sepsis. *Cardiology Research*. 2011; (2 (6)): 293-7.