

# PROTOCOLLO DELLO STUDIO

## DISFUNZIONE MIocardica ACUTA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SEPSI SEVERA E SHOCK SETTICO: PREVALENZA E VALORE PROGNOSTICO.

### STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE

#### **BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO:**

La sepsi è una sindrome clinica la cui incidenza è gradualmente aumentata negli ultimi 20 anni. La mortalità correlata a tale patologia risulta essere molto elevata (30-60%) ed è rimasta sostanzialmente invariata nelle ultime due decadi nonostante i miglioramenti nelle strategie di trattamento (1). La progressione della sindrome settica verso le sue forme più gravi è strettamente legata allo sviluppo di danno d'organo e/o di instabilità emodinamica. La comparsa di disfunzione miocardica, in assenza di una malattia cardiaca di base come possibile complicanza nel paziente critico, in particolare nel paziente affetto da sepsi severa e shock settico, è una condizione ormai nota (2). La sua relazione con la mortalità è ancora argomento dibattuto, così come rimane controversa la sua natura reversibile (2;3). In corso di sepsi, i meccanismi patogenetici del danno d'organo a livello cardiaco sono molteplici e includono il danno cellulare, con alterazione dell'integrità della membrana e della funzione mitocondriale, la disfunzione autonoma e l'alterazione dei segnali intercellulari (4-6).

Già da molti anni studi effettuati con diverse tecniche hanno aiutato a descrivere la disfunzione cardiovascolare in corso di sepsi, la cui fisiopatologia era stata inizialmente caratterizzata da un quadro di elevata portata cardiaca e basse resistenze vascolari periferiche; peraltro era stata più volte evidenziata una anormale risposta al carico di liquidi, compatibile con la presenza di disfunzione miocardica (7). Il primo lavoro sulla presenza di disfunzione miocardica in corso di sepsi risale ai primi anni '80, quando Parker e coll., in un gruppo di pazienti affetti da shock settico e valutati mediante angiocardioscintigrafia, dimostrarono, nel 75% dei soggetti, la presenza di una significativa riduzione della funzione sistolica globale associata a dilatazione acuta del ventricolo sinistro (VS). Tale quadro appariva totalmente reversibile ed era associato ad una sopravvivenza migliore, rispetto al gruppo di pazienti con normale funzione sistolica del VS, nei quali peraltro venivano costantemente rilevati valori di resistenze periferiche marcatamente ridotti (8). Una possibile spiegazione di questo quadro fisiopatologico è che la presenza di una massiva vasodilatazione mascheri la presenza di disfunzione ventricolare sinistra, e determini altresì una instabilità emodinamica non responsiva alla terapia. Studi successivi hanno solo in parte confermato questi dati, in particolare non è stata confermata la presenza di una dilatazione ventricolare sinistra, associata alla presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro; da un punto di vista prognostico, la presenza di tale disfunzione non sembra ridurre in modo significativo la mortalità (9).

#### **Caratteristiche cliniche della disfunzione cardiaca indotta da sepsi**

Negli ultimi 10 anni la maggior parte degli studi sulla disfunzione miocardica acuta in corso di sepsi sono stati condotti in pazienti ricoverati in terapia intensiva e sottoposti a ventilazione meccanica, mediante

l'utilizzo dell'ecocardiografia trans-esofagea (10;11). Da questi studi è emerso che, in realtà, una percentuale di circa il 30-40% dei pazienti settici sviluppano:

- riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF);
- compromissione della funzione diastolica del VS
- possibile compromissione della funzione delle sezioni destre, che risulta attualmente meno caratterizzata (12;13).

La relazione tra disfunzione miocardica e sopravvivenza in corso di sepsi è argomento tutt'ora controverso (14;15); tale scarsa correlazione potrebbe essere dovuta al fatto che la funzione sistolica del ventricolo sinistro è sempre stata valutata in termini di frazione di eiezione (FE), un parametro fortemente influenzato da precarico e post-carico, che potrebbe risultare falsamente normale in presenza di un post-carico molto ridotto. Al fine di comprendere la fisiopatologia della disfunzione miocardica in corso di sepsi, migliorarne il trattamento ed eseguire una stratificazione prognostica risulta importante identificare dei parametri precoci e attendibili in grado di valutare la contrattilità del ventricolo sinistro in maniera indipendente dal pre- e post-carico.

### **La tecnica dello strain in ecocardiografia trans toracica**

L'ecocardiografia trans-toracica offre la possibilità di valutare la performance ventricolare sinistra mediante la *tecnica dello "strain"*, nelle sue componenti longitudinale, circonferenziale e radiale, basandosi sull'analisi del movimento degli "speckles", ovvero di "zone puntiformi del miocardio caratterizzate da omogenea densità acustica", il cui movimento viene seguito automaticamente dal sistema computerizzato di analisi quantitativa.

La "tecnica dello strain" basata sulla metodica "speckle-tracking" si riassume secondo la formula

$$\frac{l - l_0}{l_0}$$

dove:

- **l<sub>0</sub>** è la distanza tra due "speckles" al tempo 0, ovvero in condizioni di riposo (che nel nostro caso si assume essere la tele-diastole, piede dell'onda R sull'ECG);
- **l** è la distanza tra gli "speckles" nei tempi successivi, ovvero durante il ciclo cardiaco. Poiché durante la fase eiettiva, l tende a ridursi, la curva sistolica dello strain risulta negativa, espressa in %.

Con questa tecnica è possibile valutare il picco massimo dello strain, il picco entro la fase eiettiva e verificare anche la quota di strain che si realizza dopo la chiusura dell'aorta, ovvero il cosiddetto strain post-sistolico.

I vantaggi dell'analisi dello strain sono duplici:

- 1- è una metodica angolare indipendente che permette anche l'analisi dell'accorciamento delle fibre circonferenziali, di cui il miocardio è prevalentemente costituito nel suo segmento medio, e di conseguenza l'analisi anche dello strain radiale;
- 2- è una metodica nota per essere in grado di valutare la funzione sistolica di camera in maniera indipendente dalle condizioni di carico.

## **Biomarkers e disfunzione miocardica**

- **BNP**

Il BNP è un neuro ormone che viene rilasciato in risposta allo stiramento dei miocardiociti ed al sovraccarico di volume dei ventricoli il cui ruolo nella pratica clinica è ormai noto da tempo nei pazienti cardiopatici. Recenti studi hanno messo in evidenza la sua utilità diagnostica e prognostica nei pazienti critici. I pazienti affetti da sepsi severa e shock settico spesso hanno elevati valori di BNP. In un recente studio è stato evidenziato che un valore > 210 pg/ml dopo 24 ore dall'ammissione in Pronto Soccorso è significativamente associato con il grado di disfunzione d'organo (in particolare con la disfunzione miocardica) e con la mortalità definendo il suo ruolo aggiuntivo nell'identificazione e nella stratificazione prognostica dei pazienti settici a rischio più elevato (23).

- **Procalcitonina**

Il ruolo diagnostico e prognostico della procalcitonina nel paziente critico in particolare nel paziente affetto da sepsi grave e shock settico è tutt'ora argomento dibattuto (24). In un recente studio condotto nell'Unità di terapia intensiva coronarica di questa AOUC in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea in corso di sindrome coronarica acuta è stato confermato che valori di procalcitonina superiori alla norma vengono riscontrati prevalentemente nei pazienti con shock cardiogeno rispetto ad altre categorie di pazienti affetti da sindrome coronarica acuta in assenza di processo infettivo sottostante (25).

- **Troponina**

Il valore diagnostico della troponina nella diagnosi e nel follow-up della disfunzione miocardica in corso di sepsi è ancora oggetto di discussione. Mentre infatti appare certo che il meccanismo di danno non è costituito dall'ischemia, ma da una serie di alterazioni a livello cellulare, subcellulare e intercellulare, proprio la perdita di integrità della membrana cellulare potrebbe essere alla base dell'incremento della troponina circolante. Gli studi attualmente disponibili non hanno comunque dimostrato in modo univoco un incremento di tale biomarker in presenza di disfunzione miocardica indotta da sepsi (26;27).

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Lo studio proposto si presenta come **studio prospettico osservazionale** e non implica alcuna modifica del percorso diagnostico-terapeutico del paziente con stato settico ricoverato nella Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOUC).

Si svolgerà presso la SOD Osservazione Breve Intensiva dell'AOUC e la responsabilità dell'archiviazione, dell'elaborazione e della conservazione dei dati sarà a carico della stessa SOD.

Lo studio si propone di arruolare tutti i pazienti che afferiscono alla SOD Osservazione Breve Intensiva della AOUC con diagnosi di ingresso di *sepsi severa o shock settico* nell'arco temporale di circa 18 mesi (v.oltre paragrafo *dimensione campionaria*).

Tali pazienti verranno sottoposti ad un primo studio ecocardiografico standard entro le prime 12 ore dall'identificazione del quadro clinico (sepsi grave o shock settico). Questo primo esame verrà considerato

come *baseline*. Lo studio ecocardiografico verrà ripetuto a 48 ore e (quando possibile) a distanza di un mese, per un totale di 3 esami ecocardiografici. I parametri valutati mediante esame ecocardiografico sono riportati nell'**Allegato 1**.

Verranno inoltre utilizzati i dati clinici e laboratoristici di routine ed in particolare valori seriati di pro calcitonina, proBNP e troponina I, che fanno parte della normale pratica clinica in questo tipo di pazienti.

Ciascun paziente verrà seguito per tutta la durata del ricovero, fino alla dimissione, con lo scopo di ottenere tutte le notizie cliniche, compresi i dati laboratoristici e strumentali, necessari a valutare il decorso della patologia settica e ad individuare le complicanze che potrebbero insorgere durante il ricovero.

Sarà infine possibile effettuare un'analisi statistica dei dati ecocardiografici ottenuti e fare una correlazione con la diagnosi definitiva del paziente ed con il suo decorso clinico.

## **TIPOLOGIA DELLO STUDIO:**

Lo studio proposto è concepito come **locale** e si svolgerà presso la SOD Osservazione Breve Intensiva dell' AOUC. Tale struttura rappresenta un bacino di utenza sufficiente ad ottenere un congruo numero di osservazioni per lo studio proposto, oltre a rappresentare una realtà operativa che offre le possibilità organizzative e professionali per una adeguata gestione della patologia settica, in conformità alle linee guida internazionali.

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

### **OBIETTIVO PRIMARIO**

- valutare la prevalenza e la reversibilità della disfunzione miocardica nella popolazione studiata mediante l'uso della tecnica ecocardiografica dello *strain*;

### **OBIETTIVI SECONDARI**

- valutare il ruolo prognostico, rispetto alla mortalità a breve e medio termine (fino a 28 giorni), della presenza di disfunzione miocardica valutata mediante la tecnica dello *strain*;
- correlare i dati ottenuti con la tecnica dello *strain* agli indici bioumorali indicativi di disfunzione miocardica in corso di sepsi severa e shock settico.

## **ORGANIZZAZIONE DELLO STUDIO**

Il reclutamento dei pazienti, la raccolta dei dati clinici prescelti e l'esecuzione degli esami ecocardiografici verranno svolti dal personale medico ed infermieristico della SOD OBI.

Il protocollo operativo per l'arruolamento dei pazienti e le valutazioni cliniche programmate sono illustrate nell'**Allegato n.2**. Al fine di massimizzare il controllo dei fattori confondenti (quali ad esempio somministrazione di farmaci, squilibri metabolici, comorbilità) che possono condizionare la rielaborazione statistica dei dati, saranno annotati tutti i dati relativi all'anamnesi patologica, alla terapia farmacologica, al tipo di intervento condotto ed al decorso clinico successivo (Vedi **CFR allegata**).

### Risultati attesi

- 1) arruolamento di almeno 60-70 casi;
- 2) raccolta completa dei dati clinici-laboratoristici e strumentali di almeno il 95% dei pazienti arruolati.

Lo studio prevede una durata complessiva di circa 18 mesi con il coinvolgimento del seguente personale qualificato:

#### **Prof. Riccardo Pini**

Professore Associato di Medicina di Emergenza e Urgenza presso l'Università degli Studi di Firenze e direttore della SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza). Attuale direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza - Urgenza.

#### **Dott. Vittorio Palmieri**

Dirigente Medico presso l'Unità di Diagnostica Cardiovascolare dell'Azienda Ospedaliera San G. Moscati di Rilevanza Nazionale e di Alta Specialità, Avellino.

#### **Dott.ssa Francesca Innocenti**

Dirigente Medico presso la SOD di Osservazione Breve Intensiva (DAI DEA e Medicina e Chirurgia Generale e D'Urgenza).

#### **Dott.ssa Elisa Guerrini**

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza-Urgenza attualmente iscritto al V anno di corso.

#### **Dott.ssa Aurelia Guzzo**

Medico Specializzando in Medicina d'Emergenza Urgenza attualmente iscritto al V anno di corso.

### **POPOLAZIONE IN STUDIO:**

Saranno arruolati tutti i pazienti consecutivamente afferenti alla SOD Osservazione Breve Intensiva della AOUC con diagnosi d'ingresso di "sepsi severa o shock settico" e tutti i pazienti che durante la degenza nella suddetta unità operative della AOUC svilupperanno tale quadro patologico.

La diagnosi di "sepsi severa" o "shock settico" dovrà soddisfare i criteri codificati dalle "[International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012](#)" pubblicate nel Febbraio 2013 e pertanto dovrà rispettare i criteri di inclusione descritti in seguito.

#### **Criteri di inclusione:**

1. Almeno due dei seguenti 4 criteri diagnostici di SIRS:
  - a. Frequenza cardiaca superiore a 90 b/min
  - b. Frequenza respiratoria superiore a 20 atti/min

- c. Temperatura superiore a 38°C o inferiore a 36°C
  - d. Conta dei leucociti inferiore a 4000/mm<sup>3</sup> o superiore a 12000/mm<sup>3</sup>
2. Infezione come causa certa o presunta di SIRS
  3. Almeno un segno di danno d'organo secondo la classificazione Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) di cui si riporta la tabella di riferimento (tab 1); il valore minimo dovrà essere >1 se il danno d'organo non è pre-esistente, altrimenti verrà considerato se in peggioramento rispetto alle condizioni di base.
  4. Instabilità emodinamica caratterizzata da ipotensione arteriosa (PAS<90 mmHg) dopo bolo di fluidi 20 ml/Kg in mezz'ora) e/o segni di ipoperfusione tissutale (lattati > 2 mmol/L)

Per includere il paziente nello studio sono necessari almeno due criteri del punto 1, il punto 2 e il punto 3 e/o il punto 4. ≥

Tab.1: SOFA score

	0	1	2	3	4
<b>Respirazione</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
<b>Emostasi</b> Piastrine (n/mm <sup>3</sup> )	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
<b>Fegato</b> Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Cardiovascolare</b>		Pressione arteriosa media <70 mmHg	Dopamina ≤ 5 γ/kg/min o Dobutamina	Dopamina > 5 γ/kg/min o Adrenalina o Noradrenalina ≤0.1 γ/kg/min	Dopa >15 γ/kg/min o Adrenalina o Noradrenalina >0.1 γ/kg/min
<b>Neurologico</b> (Glasgow Coma Scale)	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renale</b> Creatinina (mg/dl) Flusso urinario		1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o <500ml/24 ore	>5 o <200 ml/

**Criteri di esclusione** sono:

1. Rifiuto del paziente alla partecipazione allo studio
2. Età inferiore ai 18 anni
3. Gravidanza in atto
4. Presenza di valvulopatia documentata di entità almeno moderata
5. Cattiva finestra acustica ecocardiografica

## **TRATTAMENTI:**

Lo studio si configura come osservazionale e il protocollo non prevede nessun trattamento terapeutico che non sia in linea con le ultime Linee Guida Internazionali.

## **SOSPENSIONE DEI TRATTAMENTI IN STUDIO:**

N/A

## **CRITERI DI VALUTAZIONE: (EFFICACIA SICUREZZA-TOLLERABILITA')**

N/A

## **FARMACOGENETICA:**

N/A

## **DIMENSIONE CAMPIONARIA:**

Studi recenti condotti in pazienti settici, mediante ecocardiografia trans-esofagea, hanno arruolato un numero di pazienti compreso fra 40 e 60, evidenziando una prevalenza di disfunzione miocardica, definita come frazione di eiezione compromessa, intorno al 30% (11) con una mortalità variabile fra il 20 e il 50%.

Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato, in una serie molto limitata di pazienti (18 soggetti), che la tecnica dello strain individua una funzione ventricolare sinistra compromessa nel 50% dei soggetti con sepsi mentre la frazione di eiezione risulta anormale solamente nel 22% dei soggetti. Nella stessa serie, tutti i decessi si sono verificati nel gruppo con strain patologico (4/9 o 45% vs 0% nel gruppo con strain normale) consentendo di ipotizzare un miglior potere discriminante di questo parametro in confronto alla tradizionale frazione di eiezione.

Volendo correlare la presenza di disfunzione miocardica in corso di sepsi alla mortalità a breve e medio termine e presupponendo una prevalenza di disfunzione miocardica del 50%, il campione necessario a rilevare una differenza di mortalità statisticamente significativa con un livello di confidenza di 0,95 e una potenza di 0,8 con un test a 2 code, risulta di 60-70 pazienti a seconda del test statistico utilizzato (Fleiss o Kelsey).

Nella SOD coinvolta vengono ricoverati circa 60 pazienti settici/anno con una mortalità, stimata in base alle casistiche degli ultimi 3 anni, del 30%. Riteniamo, pertanto, che tale numero possa essere adeguato al raggiungimento degli obiettivi proposti in un intervallo temporale di 18 mesi (fermo restando che questo potrà essere prolungato fino all'arruolamento del numero di pazienti necessario).

## **METODOLOGIA DI ANALISI STATISTICA**

L'elaborazione dei dati verrà eseguita mediante il programma di analisi statistica SPSS versione 17.

La presentazione statistica dei dati rilevati al momento dell'arruolamento nello studio e nei successivi controlli verrà attuata come percentuale per le variabili qualitative, come media  $\pm$  deviazione standard (DS) per le variabili con distribuzione prevedibilmente normale e come mediana con intervallo di confidenza del 95% (CI 95%) per le variabili a distribuzione non normale.

Il confronto fra i pazienti che sviluppano disfunzione miocardica acuta e pazienti che non sviluppano disfunzione miocardica acuta, in termini di parametri anamnestici, eziologia e gravità del processo settico (danno d'organo valutato mediante punteggio SOFA), verrà eseguito, per i parametri continui, con test del T di Student per dati non appaiati per i parametri a distribuzione normale e con test di Mann-Whitney per i parametri a distribuzione non normale. Per i parametri dicotomici verrà utilizzato il test del  $\chi^2$  e Fisher exact test. Per valutare il significato prognostico della disfunzione miocardica, i parametri rilevati dagli esami ecocardiografici verranno messi a confronto fra i pazienti deceduti e sopravvissuti mediante test del T di Student per dati non appaiati. Verrà considerato significativo un valore di  $p < 0.05$ .

Per analizzare eventuali differenze nell'andamento temporale della concentrazione di marcatori biologici circolanti tra i due gruppi di pazienti che svilupperanno o meno disfunzione miocardica, verrà utilizzata l'analisi della varianza per misure ripetute, prendendo in esame i valori ottenuti nei prelievi seriati. Verrà inoltre valutata la presenza di una correlazione fra la concentrazione degli indici biumorali ed i parametri indicativi di funzione ventricolare sinistra e destra attraverso il calcolo dei coefficienti di correlazione di Spearman (valore di  $r$ ), con valutazione del valore di  $p$  associato.

Per valutare la performance dei singoli biomarcatori cardiaci esaminati nell'identificazione dei pazienti che sviluppano disfunzione miocardica, verrà calcolata l'area sotto la curva ROC, con la definizione dell'intervallo di confidenza del 95%. I biomarcatori cardiaci presi in esame saranno: Troponina (TnI) e pro-Brain Natriuretic Peptide (proBNP). Sulla base dei valori di specificità e sensibilità, verrà valutata la possibilità di stabilire un cut-off e verrà inoltre eseguito un confronto statistico per determinare la presenza di differenze statisticamente significative fra le varie curve.

I predittori indipendenti di gravità del danno d'organo o di prognosi infausta che all'analisi univariata hanno dimostrato una significatività  $< 0.05$  saranno successivamente inseriti in una analisi multivariata (significatività di ingresso  $< 0.05$  e significatività in uscita dal modello  $> 0.10$ ) per determinare il rischio relativo (RR) e l'intervallo di confidenza del 95%.

## **ASSICURAZIONE:**

Lo studio è coperto da una polizza assicurativa per la Responsabilità Civile verso Terzi stipulata dalla AOU Careggi Firenze a tutela di tutti i pazienti ricoverati. Data la natura osservazionale dello studio non è necessaria altra polizza assicurativa aggiuntiva rispetto a quella prevista per la normale pratica clinica.

**LO STUDIO PROPOSTO E' CONFORME AI PRINCIPI DI BUONA PRATICA CLINICA (GCP) ED AI PRINCIPI ETICI DELLA DICHIARAZIONE DI HELSINKI ED AI SUOI AGGIORNAMENTI.**

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-1310.
- (2) Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1):6.
- (3) Ruiz-Bailen M, Romero-Bermejo FJ, Rucabado-Aguilar L, Perez-Valenzuela J, Ferrezuelo-Mata A, Ramirez-Sanchez M et al. Myocardial dysfunction in the critically ill patient: is it really reversible? *Int J Cardiol* 2010; 145(3):615-616.
- (4) De BD, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(3):250-254.
- (5) De BD, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1):27.
- (6) Balija TM, Lowry SF. Lipopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24(3):248-253.
- (7) Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Medicine* 2006; 32(6):799-807.
- (8) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100(4):483-490.
- (9) Zanotti-Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM. Fluid resuscitation influences cardiovascular performance and mortality in a murine model of sepsis. *Intensive Care Med* 2009; 35(4):748-754.
- (10) Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009; 37(2):441-447.
- (11) Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36(6):1701-1706.
- (12) Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RV, Becker L, Martinelli N et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: Relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care* 2011.
- (13) Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97(1):126-131.
- (14) Paoli G, Valente S, Ardissino D, Gensini GF. [Myocardial dysfunction during sepsis: epidemiology, prognosis and treatment]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2011; 12(12):804-814.

- (15) Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(8):661-668.
- (16) Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007; 22(6):363-373.
- (17) Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2:ii33-ii40.
- (18) Picariello C, Lazzeri C, Valente S, Chiostrri M, Gensini GF. Procalcitonin in acute cardiac patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6(3):245-252.
- (19) Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129(5):1349-1366.
- (20) Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32(4):404-411.