

PORTAJUL CRONIC DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÎN SFERA ORL – RISC MAJOR PENTRU ȘOCUL SEPTIC. PREZENTARE DE CAZ

*Pseudomonas aeruginosa in ENT. Major risk for septic shock.
Case presentation*

Dr. Cornelia Tiriș

Secția Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, București

REZUMAT

Context. Șocul septic produs de *Pseudomonas aeruginosa* are puțini supraviețuitori pe termen lung și răspuns slab la tratamentul combinat (antibiotic și suportiv).

Prezentare de caz. O pacientă de 26 de ani se internează în Clinica ORL cu un istoric lung posttraumă craniană. Injuria inițială a fost severă (GCS = 5), produsă de un hematoma epidural temporal stâng. În terapia intensivă a necesitat intubație oro-traheală și ventilație mecanică prelungită și apoi traheostomie electivă. Cura stenozei traheale apărute a necesitat intervenție chirurgicală. La 24 de ore postoperator s-a instalat șocul septic cu punct de plecare pulmonar. Antibioterapia cu spectru ultralarg (carbapenem + aminoglicozid + levofloxacină + vancomicină) s-a instituit precoce de la debutul instabilității hemodinamice. Măsurile de susținere ale funcțiilor vitale (ventilație mecanică, suport vasopresor) au fost necesare timp de 10 zile. Evoluția a fost marcată de alcaloză metabolică severă, non-clor responsabilă, însoțită de hipopotasemie. Tulburări de ritm ventricular au apărut, favorizate de miocardita septică tranzitorie. Remisia șocului septic a avut loc în trepte. Disfuncția respiratorie s-a corectat la câteva zile după retragerea suportului vasopresor. Parametrii serici și clinici s-au normalizat după încheierea tratamentului antibiotic (14 zile).

Concluzii. Evaluarea statusului imunitar este esențială la un pacient colonizat cu *Pseudomonas aeruginosa*. Orice agresiune pe un asemenea teren vulnerabil poate avea consecințe potențial fatale. Tratamentul etiologic inițiat corect și măsurile suportive adecvate pot fi salvatoare de viață în șocul septic produs de *Pseudomonas aeruginosa*.

Cuvinte cheie: șoc septic, *Pseudomonas aeruginosa*, antibioterapie, vasopresor, imunodepresie

ABSTRACT

Context. The septic shock produced by *Pseudomonas aeruginosa* has few long-term survivors and poor response to combined modality treatment (made-up of antibiotics and supportive measures).

Case report. A 26 years-old female patient was admitted to the Head and Neck Surgery Department with a long history of head trauma. The initial injury was severe (GCS=5) and it was produced by a temporal epidural left haematoma. In the Intensive Care Unit, the patient needed oro-tracheal intubation and prolonged mechanical ventilation and, after that, she underwent an elective tracheostomy. The tracheal stenosis consequently appeared, was surgically cured. At 24 hours postoperatively, a severe septic shock with primary lung initiation started. The antibiotic treatment with wide spectrum (carbapenem + aminoglycoside + levofloxacin + vancomycin) was established within the first hour since starting point of the haemodynamic instability. The supportive measures of the vital functions (mechanical ventilation, vasoactive support), were necessary during 10 days. The case evolution was marked by the severe metabolic alkalosis, chloride-resistant, accompanied by low potassium level. The cardiac ventricle rhythm disturbances appeared, favoured by septic, transitory, myocarditis. The septic shock recovery happened in a progressive manner. The respiratory dysfunction improved in a few days after the

Adresă de corespondență:

Dr. Cornelia Tiriș, Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov, Bd. Basarabia nr. 49-51, București
e-mail: corneliataras@yahoo.com

removal of the vasoactive support. The serum parameters and the clinical status normalised only after the antibiotherapy ending (14 days).

Conclusions. The immunological status evaluation is essential at a patient with *Pseudomonas aeruginosa* colonised. Any aggression on such vulnerable field can have potential lethal consequences. The aetiological treatment correctly initiated and the adequate supportive measures can be saving-life in septic shock produced by *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: septic shock, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotherapy, vasoactive drugs, immunological status

CONTEXT

SIRS reprezintă modalitatea fiziologică de protecție a organismului gazdă față de varii agresiuni: fizice, chimice sau infecțioase.

Mortalitatea și morbiditatea asociate sepsisului sever și șocului septic sunt influențate decisiv de amploarea acestuia, literatura plasându-l pe primul loc între cauzele de deces în terapia intensivă. Injuria inflamatorie se autoîntreține după un anumit punct, capătă amploare biologică prin citokinele circulante, manifestându-se clinic inițial ca disfuncție multiplă de organ. Progresia către insuficiența multiplă de organ nu este obligatorie și recunoaște parțial un determinism genic.

Sepsisul apare atunci când cauza inflamației sistemice este o infecție, cu toate că, procentual, SIRS este produs numai în proporție de 25-50% de factori infecțioși. Dacă sepsisul este însoțit de disfuncția unuia sau mai multor organe vitale primește gradarea de *sepsis sever*. Când sepsisul sever asociază și instabilitatea hemodinamică refractară la administrarea de volum, el devine *șoc septic*.

Ps. aeruginosa, bacil gram negativ, non-enteric, aerob și facultativ anaerob, e considerat prototipul patogenului oportunist, nosocomial (Fig. 1).



FIGURA 1. Colonii de *Ps. aeruginosa*

La subiecții imuno-compromiși, colonizează tipic plămânul, tractul urinar, și suprafețele arse. Țesuturile deteriorate îi oferă condiții ideale de multiplicare, expunând gazda la riscul major de apariție a sepsisului. Deoarece bacteriologic oferă și azi un model de studiu pentru rezistență la antibiotice, tratamentul șocului septic determinat de bacilul piocianic reprezintă încă o provocare pentru orice intensivist.

Inițierea tratamentului antimicrobian maximal în *prima oră* de la instalarea hipotensiunii legate de șocul septic a dus la creșterea consistentă a supraviețuirii (cu aproximativ 30%, pornind de la media de 50% până la procentul de 79,9%).

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta, în vârstă de 26 de ani, se internează în clinica ORL în status post politraumatism craniocerebral grav. Leziunea cerebrală primară a fost, în urmă cu 2 luni, hematoma epidural temporal stâng cu edem cerebral difuz și alterarea gravă a stării de conștiență (GCS=5). S-a intervenit neurochirurgical pentru evacuarea hematomului, dar evoluția post-operatorie s-a prelungit, GCS s-a ameliorat cu dificultate, temporizând extubarea și menținând pacienta în terapie intensivă. Bronhoplegia de cauză centrală și necesitatea ventilației mecanice îndelungate au impus traheostomia electivă. Examenul bronhoscopic anterior internării actuale a consemnat stenoza traheală post-intubațională la nivel cervical pe o lungime de aproximativ 6 cm. La prezentare, pacienta era casectică, traheostomizată, dar conștientă, cooperantă, stabilă hemodinamic și respirator. Nu avea deficite motorii, iar reflexul de tuse și deglutiția erau complet restabilite. Atât radiografia pulmonară, cât și determinările serice uzuale erau în limite normale (hemoleucogramă, glicemie, ionogramă, uree, creatinină, coagulare).

Se intervine chirurgical sub anestezie generală balansată pe pivot inhalator (sevofluran + fentanyl) pentru rezecția zonei stenozate. Atât intraoperator, cât și postoperator precoce nu s-au înregistrat

incidente. Antibiopprofilaxia s-a efectuat cu cefalosporină de generația a III-a (ceftriaxonă 1g IV la 12 ore). În prima zi postoperator au apărut aproape simultan 2 disfuncții de organ: disfuncția respiratorie și cardio-circulatorie.

Disfuncția respiratorie s-a manifestat clinic prin dispnee cu polipnee (frecvența respiratorie = 22 resp/min) și desaturare ($SpO_2 = 90\%$). Scorul de hipoxemie conform evaluării pentru sindromul de detresă respiratorie acută s-a calculat pe baza determinărilor din sângele arterial și a avut inițial valoarea 1 ($PaO_2/FiO_2 = 290$). Pacienta a necesitat instituirea suportului ventilator inițial tip ASB, apoi BIPAP/ASB cu valori ale FiO_2 -ului de 50%, dar cu PEEP între 5-10 cm H_2O și presiune de inspir = 15-20 cm H_2O . Complianța toracică (măsurată de ventilator) a fost de 60 ml/cm H_2O la momentul cuplării, ceea ce a impus analgo-sedare continuă (midazolam + fentanyl).

Instabilitatea hemodinamică s-a adăugat disfuncției respiratorii cu valori ale tensiunii arteriale sistolice de 65-70 mm Hg și s-a dovedit refractară la infuzia de volum (cristaloizi și coloizi). Suportul vasopresor cu noradrenalină (în doza inițială de 0,5 micrograme/min) a fost necesar pentru menținerea perfuziei tisulare adecvate.

Diagnosticul clinic de SIRS s-a pus în contextul stresului chirurgical asociind tahipneea (frecvența respirației > 20 resp./min.) cu leucocitoza (număr de leucocite = $16.000/mm^3$ cu 70% neutrofile și 20% forme imature). Lactatul seric, recoltat seriat din linia arterială a indicat valori mai mari de 3 mmol/l.

Inițial nu s-a putut documenta sursa de infecție mai ales că radiografia pulmonară nu s-a modificat patologic la nici una dintre evaluările succesive. Ecografia abdominală a fost normală. La 48 de ore postoperator, dată fiind gravitatea tabloului clinic, s-a reintervenit chirurgical inspectându-se zona și prelevându-se steril material provenit din secrețiile profunde ale tractului respirator inferior. Examenul bacteriologic a identificat bacilul *Ps. aeruginosa*, pluri-chimiorezistent *in vitro* confirmând astfel sursa pulmonară și facilitând diagnosticul pozitiv de șoc septic. La una dintre hemoculturi s-a evidențiat același germen gram negativ.

Afectarea respiratorie severă a respectat 4 dintre cele 5 criterii de definiție ale sindromului de detresă respiratorie acută, și anume:

- debutul acut;
- prezența unei condiții predispozante (endotoxemia sistemică);
- $PaO_2/FiO_2 < 300$ (pentru injurie acută pulmonară);

- fără semne clinice de insuficiență ventriculară stângă.

Diagnosticul diferențial s-a referit în principal la bronhopneumonia severă pentru că leucocitoza a însoțit clinica de la debut (cu valori de până la $25.000/mm^3$ cu deviere la stânga a formulei leucocitare), dar fără imagine sugestivă radiologică și fără secreții pulmonare purulente în primele 7 zile de evoluție.

Trombembolismul pulmonar s-a exclus prin imagistica „curată“, profilaxia corectă cu heparină cu greutate moleculară mică și lipsa factorilor predispozanți (malignitate, imobilizare, obezitate, afecțiune cardiacă preexistentă, sarcină).

Edemul pulmonar cardiogen s-a infirmat prin absența semnelor radiologice de încărcare fluidică. Staza sistemică și pulmonară nu s-a evidențiat clinic (fără edeme periferice sau raluri pulmonare). Presiunea venoasă centrală măsurată prin cateterul instalat la nivelul subclaviei drepte a indicat valori normale (7-12 cm H_2O) pe tot parcursul internării în terapie intensivă, pledând pentru euvolemie.

Alte cauze rare de sindrom de detresă respiratorie acută: contuzia cardio-pulmonară, transfuzia masivă, pancreatita acută, embolia cu lichid amniotic, aspirația din oro-faringe, trauma craniană severă recentă, s-au eliminat prin lipsa contextului sugestiv.

Tomografia computerizată toracică nu s-a efectuat din cauza instabilității hemodinamice și a tulburărilor de ritm ventriculare care nu au permis transportul.

Colonizarea căii aeriene la această pacientă a fost favorizată de prezența tubului de traheostomă care a oferit un „nidus“ de multiplicare pentru biofilmul de patogeni invazivi. Durata lungă a spitalizării anterioare în terapia intensivă a presupus aspirații traheale numeroase care au crescut riscul introducerii în arborele respirator de germeni multi-rezistenți, din flora nosocomială.

Tratamentul antibiotic empiric, maximal s-a adresat unei paciente care, deși tânără, s-a dovedit vulnerabilă, cu un status imunitar alterat. Tratamentul etiologic al șocului septic s-a instituit în prima oră de la debutul tabloului clinic, după recomandările ghidurilor în vigoare. Asocierea folosită a fost CARBAPENEM (IMIPENEM 2 g/zi) + AMINOGLICOZID cu activitate antipseudomonazică (AMIKACINĂ 300 mg/zi) + LEVOFLOXACIN (TAVANIC 500 mg IV/zi) + VANCOMICINĂ (2 g/zi). La ultimul agent s-a renunțat în momentul identificării *Pseudomonas-ului*. Datorită riscului proliferării fungice, la o pacientă deja tarată imun, s-a adăugat profilaxia cu Fluconazol (400 mg/zi), în special pentru candidemie.

Terapia antibiotică a avut o durată totală de 14 zile.

Supportul vasopresor a fost necesar în primele 5 zile de la debutul tabloului clinic, în timp ce protezarea respiratorie a mai continuat încă 2 zile. Sevrarea de ventilația mecanică s-a realizat cu dificultate, secrețiile traheale purulente, abundente, apărute ulterior producând desaturări scurte, în special nocturne ($SpO_2 < 90\%$).

Schema terapeutică a cuprins măsuri clasice de suport: aport hidric, analgo-sedare (antiinflamatorii nesteroidiene, paracetamol, benzodiazepină), anticoagulare sistemică (Fraxiparină 0,4 ml/zi) și protecție gastrică (inhibitori ai pompei de protoni) și nutriție mixtă parenterală și enterală.

Evoluția cazului a fost dificilă, marcată de apariția biochimică a tabloului seric de alcaloză metabolică, varietatea mai rară, non-clor responsabilă. Hipopotasemia severă, instalată în acest context, a precipitat apariția unor modificări de excitabilitate miocardică manifestate prin bigeminism ventricular (Fig. 2).

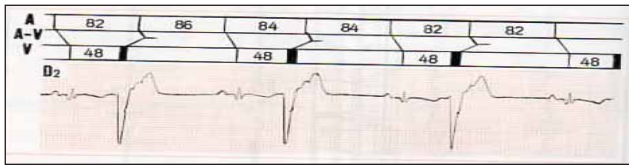


FIGURA 2. Bigeminism ventricular

Tulburările de ritm au fost nesuținute, au răspuns la administrarea de xilină 1% și amiodaronă și s-au remis complet odată cu corecția nivelului seric de K^+ și HCO_3^- . Alcaloza metabolică, refractară la administrarea de NaCl, s-a corectat în trepte, urmărind remisia șocului septic sub efectul antibioterapiei.

După 15 zile de la intervenția chirurgicală, pacienta părăsește terapia intensivă conștientă, cooperantă, în aceeași parametri ca în preoperator.

DISCUȚII

1. Terapia antimicrobiană

SIRS a evoluat atipic în acest caz, pacienta rămânând afebrilă pe tot parcursul internării. Numărul de leucocite a înregistrat o curbă ascendentă pornind de la 24 de ore postoperator (cu maximul la valoare de $25.000/mm^3$). Descreșterea a fost lentă, către un nivel normal ($6.000/mm^3$) atins după 14 zile de antibioterapie complexă. Afebrilitatea, rezultat al inhibării pirogenilor endogeni (citokine proinflamatorii) atestă statusul imun alterat, incapabil de opoziție fiziologică la procesul de multiplicare bacteriană. Statusul proinflamator s-a reflectat seric

prin testul la procalcitonină pozitiv (2,5 ng/ml), prezența proteinei C reactive, și valori inconstant crescute ale glucozei serice (glicemie $> 160 mg\%$). Coagulopatia de consum a avut ca expresie scăderea activității protrombinice până la 52,3%, însă fără manifestări clinice.

Principiul dezescaladării s-a respectat din ziua a cincea de asociere antimicrobiană, renunțându-se la antistafilococic (Vancomicină) după izolarea pulmonară a *Ps. aeruginosa*. S-au administrat 3 agenți cu acțiune sinergică antipseudomonazică (Imipenem + Amikacină + Levofloxacină) ținând cont de rapiditatea cunoscută a dobândirii rezistenței la monoterapia antibiotică a bacilului piocianic.

2. Steroizii nu au fost utilizați ca adjuvanți în cazul acestui șoc septic, dat fiind efectul defavorabil asupra imunității și riscul de apariție a miopatiei cortizonice la o pacientă casectică, deja tarată ca forță musculară respiratorie. În plus, alcaloza metabolică clor-rezistentă recunoaște drept cauză, alături de hipopotasemie, excesul endogen de mineralocorticoizi.

3. Alcaloza metabolică severă a urmărit, ca gravitate, amploarea șocului septic.

La 5 zile de la debut, dozările din sângele arterial au arătat: pH = 7,68, $PaCO_2 = 34 mm Hg$, $PaO_2 = 158 mm Hg$ (la $FiO_2 = 50\%$), $HCO_3^- = 41,6 mmol/l$.

S-au exclus cauzele comune de alcaloză metabolică: pierderea de suc gastric (vomă, aspirație), utilizarea diureticelor, depleția de volum, status-ul posthipercapnie (pacienta ventilată prompt de la debutul hipoxemiei). K^+ seric a variat între 2-3 mmol/l în condițiile unui aport zilnic de aproximativ 100 mmol (pacientă cu greutatea de 50 Kg). Hipomagneziemia de însoțire (Mg seric 0,6-1 mg/dl) a făcut dificilă corecția deficitului de K^+ .

Clorul urinar crescut (30 mmol/l) a identificat varianta clor rezistentă a alcalozei metabolice. Pentru că aceasta se asociază mai frecvent cu expansiunea de volum am folosit în terapie pentru 72 de ore administrarea de acetazolamidă (10 mg/kgC/zi) pentru a accelera acidifierea mediului intern. S-a urmărit inhibiția anhidrazei carbonice care catalizează reacția de formare a bicarbonatului în tubul contort proximal renal scăzându-i disponibilul pentru absorbția sistemică. Pierderea urinară de bicarbonat va antrena o pierdere concomitentă de sodiu exercitând și un util efect diuretic. Spirolactona s-a adăugat în doza de 75 mg/zi pentru acțiunea sa antialdosteronică, economisitoare de K^+ . Eforturile terapeutice au avut drept scop corecția promptă a alcalozei metabolice, limitându-i astfel efectele fiziologice defavorabile (scădere de debit cardiac, deplasare la stânga a curbei de disociere a

oxihemoglobinei cu scăderea disponibilului de oxigen liber în plasmă. Creșterea globală a consumului de oxigen tisular).

Scăderea pH-ului la 7,54 a fost posibilă în 28 de ore fără a se mai pune problema hemodializei (indicată la $\text{pH} > 7,60$).

4. Tulburările de ritm s-au manifestat mai ales ca bigeminism ventricular, au însoțit constant alcaloza metabolică severă și reprezintă una dintre particularitățile cazului.

În șocul septic, eliberarea de catecolamine circulante determină creșterea globală a excitabilității miocardice, iar citokinele proinflamatorii afectează în plus performanța cardiacă. S-a descris o scădere a numărului receptorilor β -adrenergici și a afinității lor legată de sepsis. Noradrenalina, suportul vasopresor administrat pacientei este practic lipsită de activitate β . Înregistrările electrocardiografice seriate ale cazului au arătat modificări polimorfe: bloc atrioventricular gr. I, extrasistole ventriculare cuplate (Fig. 3 și 4).

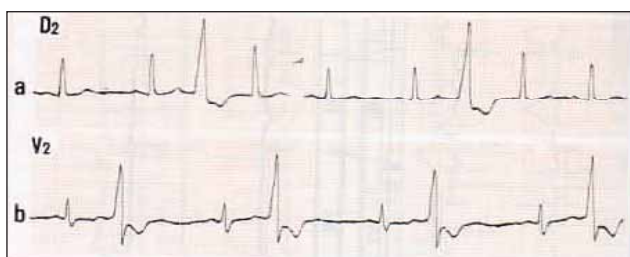


FIGURA 3. Traseu EKG cu extrasistole ventriculare interpolate

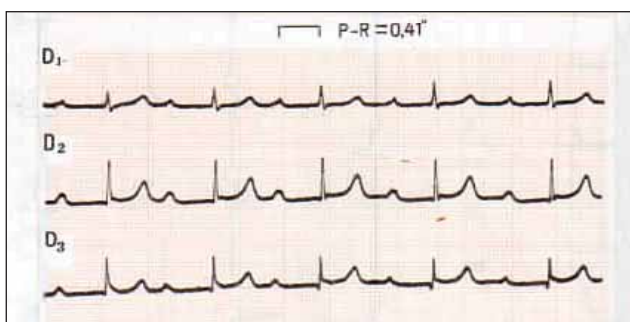


FIGURA 4. Bloc atrio-ventricular de gradul I

Dozările enzimatiche succesive de troponină și creatin-fosfokinază miocardică au fost în limite normale. Performanța cardiacă mecanică evaluată ecocardiografic nu s-a modificat pe parcursul internării (fracția de ejeție = 55%). Presiunea venoasă centrală a variat între 7-12 mm Hg exprimând euvolemia și competența ventriculară stângă.

Disfuncția miocardică s-a dovedit pasageră, sepsis indusă, și favorizată probabil de hipopotasemie. Corecția K_+ seric și alcalozei au dus la dispariția modificărilor electrice.

5. Coagularea intravasculară diseminată apare la 1/4 până la 1/2 dintre cazurile de șoc septic cu gram negativi dublându-i mortalitatea. Modificările hematologice inițiază și întrețin insuficiența multiplă de organ. Trombii microvasculari determină injurie endotelială și răspuns inflamator, care agravează modificările inițiale. Declanșarea coagulării intravasculare diseminate este semnalată de prezența coagulopatiei de consum (timpul de protrombină și timpul de protrombină activată crescute, fibrinogenul scăzut, D-dimeri pozitivi). Se datorează activării simultane a coagulării și fibrinolizei. Factorul tisular deschide calea extrinsecă intrând în acțiune la semnalul citokinelor inflamatorii eliberate sub acțiunea endotoxinelor bacteriene din sânge. Anticoagularea sistemică devine necesară și s-a efectuat în acest caz cu heparină cu greutate moleculară mică (Nadroparină în doză de 3.800 UI anti factor X-a/zi = Fraxiparină 0,4ml/zi).

6. Variațiile glicemiei

Precoce în sepsis, eliberarea de catecolamine duce la creșterea eliberării de hormon adrenocorticotrop, glucocorticoizi și glucagon cu scăderea concomitentă a secreției de insulină, ceea ce duce la glicogenoliză și gluconeogeneză. În plus, citokinele proinflamatorii legate de stres (TNF $-\alpha$, IL-1 β , IL-6) contribuie la insulino-rezistență din țesuturile periferice. Terapiile farmacologice din șocul septic incluzând vasopresoarele, steroizii și nutriția totală parenterală pot accentua aceste efecte. Se remarcă faptul că, în ciuda rezistenței relative la insulină, necesităților metabolice crescute din șocul septic le corespunde o preluare și o utilizare crescută a glucozei. Tardiv în șocul septic poate apărea hipoglicemie datorată depleției rezervelor de glucagon sau insuficienței funcției de sinteză hepatică.

Glicemia nu a depășit valoarea de 186 mg% la cazul discutat fiind determinată orar și necesitând administrarea de bolusuri de insulină nefracționată de câte 5-10 UI sc.

Sursa de calorii mixtă, enterală și parenterală, s-a administrat continuu pentru evitarea hipoglicemiei.

CONCLUZII

Șocul septic produs de *Pseudomonas aeruginosa* se manifestă cu o gravitate deosebită și este dificil de controlat chiar cu resursele terapeutice moderne ale terapiei intensive.

Terenul cu imunodepresie și colonizarea cu bacili gram negativi plurichimiorezistenți în sfera ORL fac dificilă stabilirea momentului oportun pentru o intervenție chirurgicală electivă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Achinger S.G., Ayus J.C.** – Blood gas analysis and acid-base disorders. In Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, Gabrielli A, Layon J.A, Mihae Y (eds) *Lippincott & Wilkins*, 3rd ed 2009: 631-649
2. **Anand Kumar, Aseem Kumar** – Sepsis and septic shock. In Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, Gabrielli A, Layon J.A, Mihae Y (eds) *Lippincott & Wilkins*, 3rd ed 2009:855-893
3. **Chamoulard B., Rosine G.** – Colonisation a bacteries multi résistantes. In *Protocoles d'anesthésie-reanimation*. Editions MAPAR, 12-eme edition, 2010:456-458
4. **Choy S., Marc de Moya** – Neurological Trauma. In Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital sub red. Bigatello L.M., *Lippincott & Wilkins*, fifth Edition 2010:532-551.
5. **Dhillon A., Bittner E.** – Non antibiotic Therapies for Sepsis. In Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital sub red. Bigatello L.M., *Lippincott & Wilkins*, fifth Edition 2010:447-456
6. **Donnelly A.J., Cunningham F.E., Baughman V.L.** – Acetazolamide, spironolactone. In *Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook*. Ed. Lexi-Comp Inc, 4-th Ed. 2001:22; 788.
7. **Gauran C., Steele D.** – Fluids, electrolytes and acid-base management. In Critical Care Handbook of the Massachusetts General Hospital sub red. Bigatello L.M., *Lippincott & Wilkins*, fifth Edition 2010:127-150
8. **Kollef M.H., Micek S.T., Skrupky L.P.** – The role of Antibiotics in the Management of serious Hospital- Acquired Infections. In Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, Gabrielli A, Layon J.A, Mihae Y (eds) *Lippincott & Wilkins*, 3rd ed 2009:1535-1553
9. **Leroy O.Y., Alfandari S.** – Respiratory Infections in the ICU. In Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, Gabrielli A, Layon J.A, Mihae Y (eds) *Lippincott & Wilkins*, 3rd ed 2009:1651-1675
10. **Laxonhouse J.S., Miles W.M., Conti J.B.** – Cardiac Dysrhythmias. In Civetta, Taylor & Kirby's Critical Care, Gabrielli A, Layon J.A, Mihae Y (eds) *Lippincott & Wilkins*, 3rd ed 2009:1859-1875
11. **Marino P.L., Sutin K.M.** – The ICU Book. *Lippincott & Wilkins* 3rd Edition 2007:531-579; 737-823; 343-367