



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CLINICHE**

CICLO XXXVI

COORDINATORE Prof. Lorenzo Cosmi

Coagulopatia da trauma: strategie di valutazione e di intervento nel mondo reale

Settore Scientifico Disciplinare MED/09

Dottorando

Dott. Alessandro Coppa

Tutore

Prof. Rossella Marcucci

Coordinatore

Prof. Lorenzo Cosmi

Prof. COSMI LORENZO
Matr. 999314

Coagulopatia da trauma: strategie di valutazione e di intervento nel mondo reale

Indice

Introduzione

Studio

1. Scopo dello studio
2. Materiali e metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusione

Bibliografia

Negli ultimi decenni la patologia traumatica è stata una delle principali cause di mortalità e morbidità per la popolazione mondiale come si evince dalle stime annuali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità¹, arrivando a costituirne la principale causa per la popolazione giovane adulta fino ai 36 anni di età². Limitando l'analisi³ al contesto continentale, si conferma l'assoluta rilevanza della patologia traumatica come causa di decesso per i cittadini dell'Unione Europea anche nel 2020, costituendo la seconda causa di decesso per i soggetti di sesso maschile e la sesta per quella femminile sotto i 65 anni.

Pur registrando una progressiva riduzione in termini percentuali nell'ultimo ventennio (dai dati¹ del WHO nell'ordine del 20%), permane comunque una netta differenza di genere. All'interno della casistica complessiva, la traumatologia connessa ad incidenti stradali costituisce ancora la quota più rappresentata (29%).

Dal primo modello proposto da Turkey⁴ nel 1983 (figura 1) con la distribuzione dei picchi di mortalità trauma-correlata ad andamento trimodale, si è assistito ad un superamento dello stesso, sia in termini percentuali che assoluti, con una netta riduzione della mortalità in generale ed una rimodulazione della distribuzione.

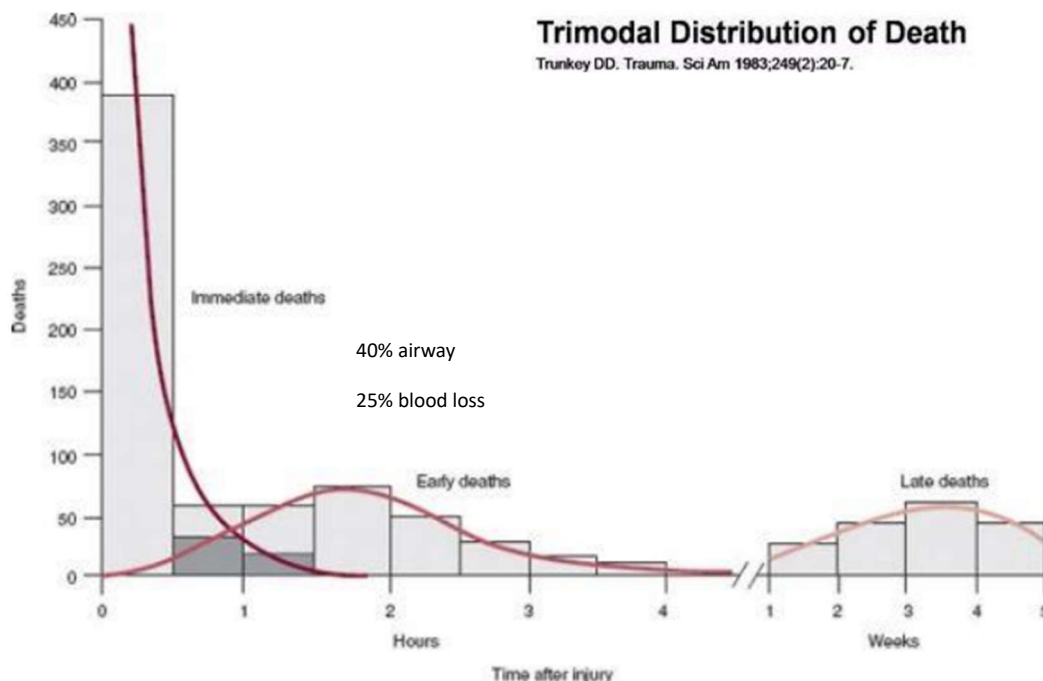


Fig. 1

In questo iniziale prospetto, fino al 50% dei decessi incorreva prima dell'arrivo del soccorso sulla scena o nelle sue immediate contiguità prevalentemente per lesioni incompatibili con la vita a carico dell'encefalo, del tronco encefalo, del cuore o dei grossi vasi; il secondo picco, pari al 30%, era riconducibile a lesioni potenzialmente trattabili con interventi tempestivi e appropriati volti alla gestione di compromissione delle vie aeree, problematiche respiratorie o emorragiche. Il terzo, infine, pari al restante 20%, rientrava in quelle morti così dette "tardive" che sopraggiungevano durante il decorso ospedaliero per sepsi e/o insufficienza multiorgano^{5,6}, sia fosse essa attribuibile ad una causa "primaria" o da diretto coinvolgimento dell'organo bersaglio o piuttosto "secondaria" ad una risposta disregolata dovuta ad un insulto sistemico. Se il modello trimodale può ancora trovare una sua veridicità nel contesto rurale⁷ e nei paesi in via di sviluppo⁸⁻⁹, nel contesto occidentale urbano è stato soppiantato da un andamento bimodale¹⁰⁻¹⁵.

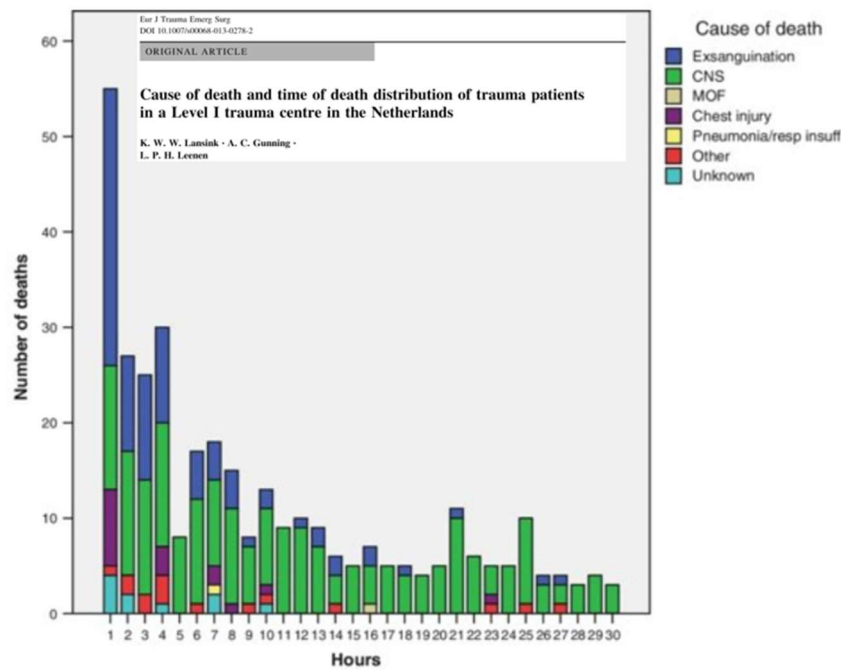


Fig. 2

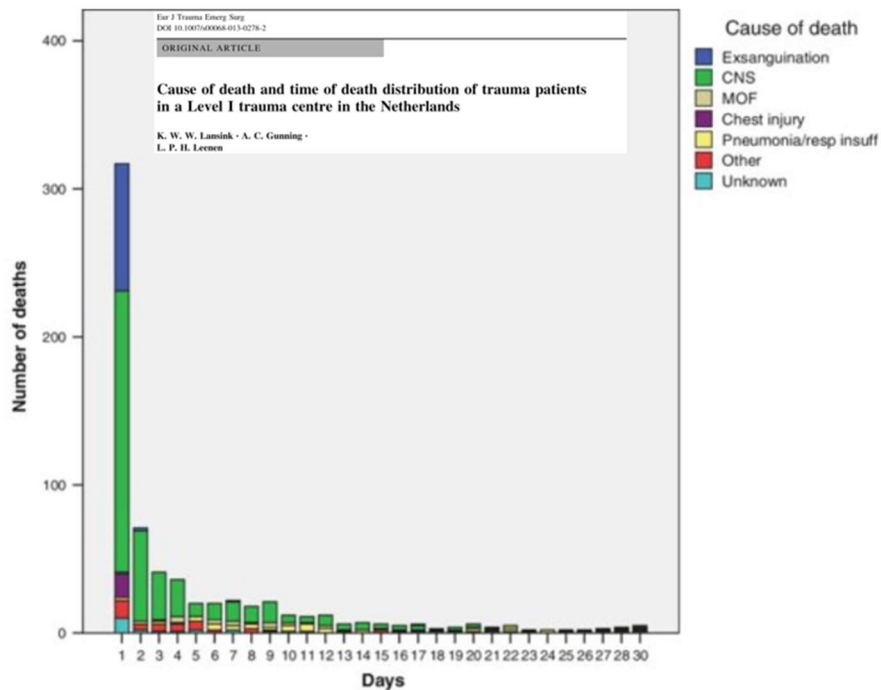


Fig. 3

Le ragioni di questi risultati sono indubbiamente da ricercare in diversi ambiti, dal miglioramento della prevenzione (sia per la creazione di normative legislative come l'obbligo delle cinture di sicurezza e del casco, che dei miglioramenti tecnologici strutturali dei mezzi e dei dispositivi di sicurezza), alla creazione di una rete di ospedali dedicati¹⁵⁻¹⁸ (rete trauma con presidi HUB e periferici) alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici connessi al trauma, fino allo sviluppo di approcci sistematici di gestione e di metodologie di formazione per la gestione del trauma maggiore: capostipite in questo il corso Advanced Trauma Life Support¹⁹ (ATLS) patrocinato dalla American College of Surgeons che, a partire dal 1980, si è progressivamente diffuso in più di 80 paesi nel mondo formando più di un milione di medici. I caposaldi del corso hanno poi visto la loro traslazione anche nella gestione preospedaliera del trauma con corsi dedicati, solo a titolo di esempio il Prehospital Trauma Life Support (PHTLS) o l'International Trauma Life Support (ITLS).

Relativamente alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici connessi al trauma, negli ultimi cinquanta anni è stata compresa, tra le altre, la rilevanza della emorragia come prima causa di decessi evitabili, la comprensione delle alterazioni della coagulazione trauma correlate (sia intrinseche al paziente che a seguito di effetti iatrogeni quali la coagulopatia da diluizione), l'introduzione e lo sviluppo di protocolli di trasfusione massiva con rapporti prefissati dei vari emocomponenti, l'endotelopatia e le alterazioni del glicocalice connesse con l'evento traumatico, il

ruolo del fibrinogeno nella formazione e stabilità del coagulo, l'importanza della terapia antifibrinolitica con acido tranexamico e la sua finestra terapeutica, ed infine la *damage control surgery* e la *damage control resuscitation* mutuata²⁰ dal contesto di medicina di guerra a seguito dei conflitti in Afghanistan, in Iraq e nei conflitti a più bassa intensità riconducibili alla cosiddetta "Guerra globale al terrorismo".

Attualmente, l'emorragia è la causa potenzialmente evitabile prevalente di decesso dei pazienti colpiti da trauma maggiore, sia nel contesto civile²¹⁻²⁴ che militare.^{25,26}

L'esperienza mutuata dal contesto militare non è però direttamente traslabile^{27,28} nel contesto civile in quanto differisce sostanzialmente per diversi elementi:

Netta prevalenza di lesioni penetranti ad elevata energia cinetica con armi da guerra ed esposizione a blast injury con esplosivi militari e frammenti di dispositivi esplosivi improvvisati rispetto alla controparte civile, che si caratterizza per traumi chiusi o, anche in caso di traumi penetranti, del tipo a bassa energia cinetica, per cui molto più spesso risultano necessari interventi chirurgici in regime di emergenza. Popolazione più giovane, sana, fisicamente efficiente e con livelli di riserva biologica maggiori per la componente militare.

Presenza di dispositivi di protezione individuale (elmetti balistici e giubbotti antiproiettili).

Formazione capillare sulla gestione da lesioni traumatiche sul campo di battaglia (secondo le linee guida Tactical Combat Casualty Care²⁹) diffusa tra i commilitoni, il cosiddetto "buddy aid".

Si segnala un maggiore e più precoce ricorso ad emoderivati nel contesto militare, spesso direttamente sul campo e facendo ricorso a sangue intero gruppo 0 a basso titolo anticorpale. I tempi sulla scena per l'evacuazione medica risultano mediamente molto più dilatati con necessità di accesso a punti di prima stabilizzazione chirurgica (*forward surgical centre*, FSC) prima dell'arrivo ad ospedali campali e da qui, dopo ulteriori trattamenti non espletabili nei punti di stabilizzazione in zona operativa, all'esfiltrazione verso hub internazionali di IV livello e all'inizio di una precocissima riabilitazione intensiva.

Le peculiari caratteristiche logistiche del setting militare hanno portato a sviluppare la già citata *Damage Control Surgery* (DCS)³⁰, che trae ispirazione dalle "procedure di minima" sviluppate dalla US Navy per scongiurare l'affondamento del naviglio a seguito di azioni ostili e il ritorno in un "porto sicuro" piuttosto che il trattamento definitivo sui danni della struttura. Uguale intento viene perseguito negli FSC con interventi di breve durata, magari parcellizzati nel tempo in modo da renderli compatibili con la contemporanea *damage control resuscitation* (DCR)³¹⁻³³, volta a restaurare l'omeostasi del paziente in termini di contrasto all'anemizzazione e alla

emodiluizione, al mantenimento di valori di pH fisiologici, al supporto dei processi coagulativi (con emoderivati, fattori della coagulazione e terapie antifibrinolitiche), alla prevenzione dell'ipotermia, anche accettando transitoriamente riduzione dei valori pressori fino al controllo del sanguinamento (cosiddetta "ipotensione permissiva"). Durante la stabilizzazione chirurgica del paziente si ricerca il controllo dell'emorragie attive mediante il packing delle lesioni penetranti a carico degli organi parenchimali, la sutura delle perforazioni dei visceri cavi, la decontaminazione delle ferite e, più in generale, tutti quegli interventi volti a preservare la fisiologia del paziente in termini di sviluppo di coagulopatia da trauma e complicanze infettive, differendo a centri di livelli superiori i trattamenti definitivi.

Nel contesto civile, i decessi legati all'emorragia, si concentrano nella fase iniziale dell'assistenza ai pazienti coinvolti nell'evento, con l'80% nelle prime 6 ore^{34,35}, con una quota significativa direttamente durante la fase preospedaliera^{36,37}. E' stato dimostrato che interventi mirati ad incrementare la qualità di gestione delle emorragie, preservando l'emodinamica, sono stati significativamente in grado di ridurre i decessi sia nel contesto americano³⁸, dove sussiste una prevalenza di traumi penetranti maggiore, che europeo³⁹, dove si sono registrati fino al 98% di traumi non penetranti.

Negli ultimi 70 anni⁴⁰, sia gli studi scaturiti dal contesto militare che civile, hanno investigato i meccanismi fisiopatologici connessi con lo sviluppo delle alterazioni della coagulazione trauma correlate. Se dalle prime esperienze scaturite dalla II Guerra Mondiale e dalla successiva guerra di Corea si sapeva dello sviluppo di alterazioni della coagulazione che persistevano anche dopo il controllo chirurgico del sanguinamento⁴¹ con prolungamento del tempo di protrombina, pur in presenza di normali valori di piastrine e fibrinogeno⁴², si è giunti successivamente a caratterizzare distinte fasi⁴³: una con "precoce" tendenza spiccata alla ipercoagulabilità, successivamente soppiantata da una fase ipocoagulante a seguito del consumo dei fattori della coagulazione, della riduzione dei valori di fibrinogeno e piastrine ed una terminale, nei sopravvissuti, in cui riemergeva una spiccata ipercoagulabilità "tardiva". L'esperienza della guerra del Vietnam aveva visto fortemente contrarsi il ricorso a sangue intero e plasma, per motivazioni logistiche e di contenimento infettivo (soprattutto da virus epatitici)³³, in favore di emazie concentrate e di generosi volumi di cristalloidi; questo aveva portato alla riduzione delle insufficienze renali da bassa portata cardiaca ma anche alla contestuale comparsa di quadri di insufficienza respiratoria acquisita, spesso fatali per il paziente (cosiddetta sindrome del polmone di "Da Nang" almeno in parte attribuibili all'ingente fluidoterapia) e a disordini della coagulazione⁴⁴. Ciò era dovuto, oltre che per la bassa concentrazione dei fattori della

coagulazione presenti nelle sacche di globuli rossi concentrati, anche ai chelanti del calcio presenti nelle stesse per la conservazione e alla coagulopatia da diluizione originata dai fluidi, che all'epoca non era ancora nota. Questa condizione si sapeva correggibile⁴⁵ con sangue intero, possibilmente non sottoposto a processi di conservazione (trasfusioni da commilitoni emogruppo-compatibili, così detta "banca del sangue camminante" che tornerà negli scenari bellici di Enduring Freedom e Iraqi Freedom del dopo 11 settembre). Successivamente, nella prima parte degli anni ottanta dello scorso secolo, si è prima riconosciuta e successivamente definita, una forma di coagulopatia correlata con il trauma⁴⁶ intimamente connessa con l'ipotermia (che è in grado di rallentare significativamente le reazioni biochimiche mediate dai fattori della coagulazione), con l'acidosi metabolica (capace di ridurre del 50% l'attività enzimatica) e con la coagulopatia da consumo, di tale entità da portare al decesso anche dopo il controllo chirurgico macroscopico del sanguinamento; questo riscontro patologico venne prima descritto come "ciclo vizioso del sanguinamento" e successivamente internazionalmente denominato come "triade letale". Partendo da questi concetti venne quindi sviluppato, nei pazienti critici politraumatizzati con già segni di coagulopatia in atto, un approccio⁴⁷ in più tempi chirurgici di breve durata rispetto alla strategia standard, che prevedeva un conseguimento del trattamento definitivo in prima istanza. Questa strategia mirava al controllo del sanguinamento con l'applicazione e mantenimento in loco durante il primo tempo chirurgico di garze laparotomiche a livello epatico, riparazione delle sole lesioni vascolari maggiori incompatibili con la vita e legatura dei restanti vasi, splenectomia o nefrectomia (se non coinvolgenti anche l'organo controlaterale) senza tentativo di salvataggio dell'organo, chiusura temporanea delle lesioni perforanti vescicali ed intestinali senza confezionamento di stomie (da differire alle fasi successive); tra i tempi chirurgici il paziente veniva trasferito in terapia intensiva dove si provvedeva a revertire la coagulopatia sottostante e l'ipotermia. Questa strategia dimostrò una netta riduzione della mortalità, gettando le basi della futura "Damage Control Surgery". Chi si occupò di coagulopatia da trauma venne in parte fuorviato dalla introduzione nella pratica clinica, a cavallo tra gli anni ottanta e primi anni novanta, di strategie di rianimazioni intraoperatorie miranti a raggiungere target sovralfisiologici⁴⁸ di portata cardiaca (Cardiac Index e Delivery O₂, rispettivamente CI e DO₂) con largo ricorso di cristalloidi ed amine; questi interventi erano accreditati di offrire un compenso per il successivo debito metabolico post-operatorio nel paziente chirurgico ad alto rischio che portarono però, come contraltare, ad un incremento della coagulopatia da diluizione, oltre che ad un incremento della sindrome compartimentale addominale⁴⁹.

Con i primi anni 2000 si passa quindi da un modello di coagulazione basata prevalentemente sulla cascata coagulativa^{50,51}(via intrinseca e via estrinseca) (figura 4)

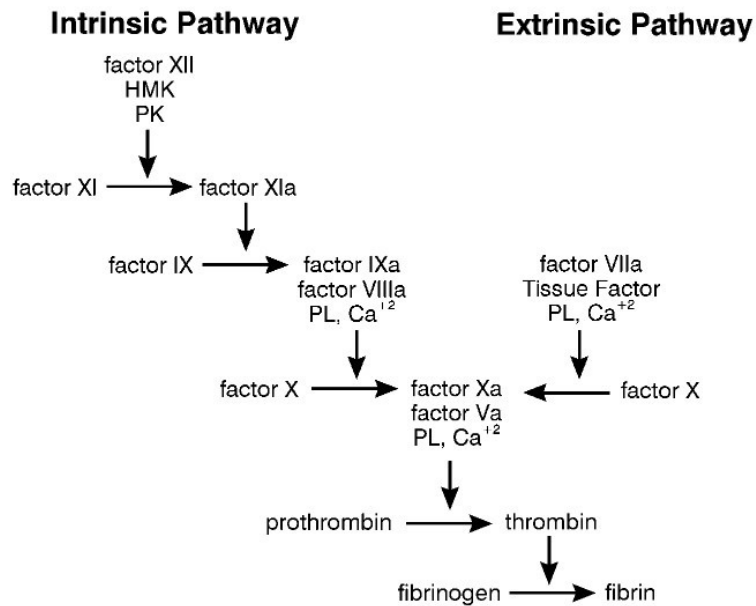


Fig.4 modello della coagulazione a cascata⁵²

affermatosi dagli anni 60 del secolo scorso al riconoscimento, accanto a questi, del contributo cellulare⁵². Il ruolo prevalente è attribuito a piastrine e cellule endoteliali, non tralasciando però il contributo delle cellule del sistema immunitario nella modulazione e localizzazione dei processi coagulativi, che si esplica non più attraverso una “cascata” di reazioni biochimiche ma in tre passaggi fondamentali, ed in parte sovrapposti, a formare un continuum di eventi: inizio, amplificazione e propagazione (figura 5).

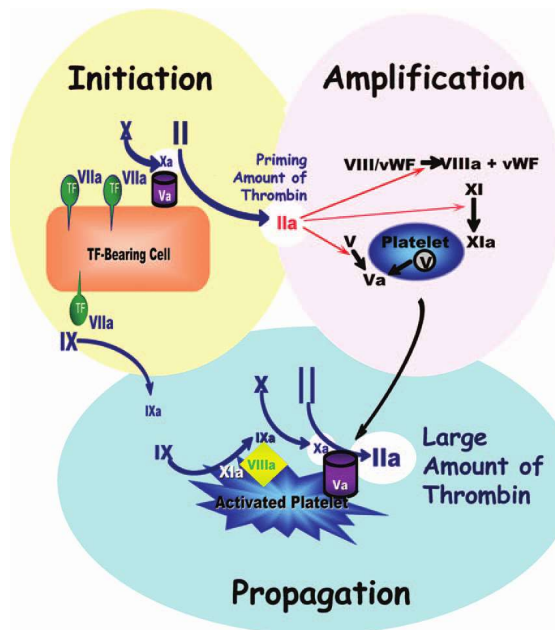


Fig.5 modello basato sul contributo cellulare⁵²

Il sistema, fisiologicamente, prevede una pluralità di meccanismi di autoregolazione al fine di circoscrivere la formazione di trombina alle sole sedi di lesioni tissutale, preservando i distretti a distanza e non colpiti dal danno istolesivo da eventi trombotici inappropriati.

Ad inizio anni 2000 sono stati presentati indipendentemente studi sia negli Stati Uniti⁵³ che in Gran Bretagna⁵⁴, entrambi eseguiti in contesto civile, che mostrarono incontrovertibilmente come circa un quarto dei pazienti vittime di trauma severo presentavano precocemente alterazioni della coagulazione in senso ipocoagulante (inizialmente denominate rispettivamente *“early trauma induced coagulopathy”* e *“acute coagulopathy of trauma”* e successivamente inquadrare dopo consenso internazionale⁵⁵ nella *“trauma induced coagulopathy”*) che costituivano un rischio indipendente di morte per il paziente. Un ulteriore studio⁵⁶ da parte del gruppo di inglese dimostrò che le alterazioni erano indipendenti dall’effetto di diluizione di origine iatrogena con i cristalloidi, e da attribuire alla ipoperfusione e ad una risposta alterata da parte del sistema della proteina C attivata.

A seguito della esperienza militare, veniva dimostrato come il tentativo di somministrare emocomponenti (globuli rossi concentrati/plasma/piastrine) in proporzioni fisse 1:1:1, tali da sostituire il volume e le componenti cellulari perse per il trauma aveva un effetto benefico⁵⁷ in caso di pazienti sottoposti a protocolli di trasfusioni massiva (almeno 10 unità di globuli rossi concentrati nelle 24h). Questi riscontri hanno portato a preferire nuovamente la trasfusione di sangue intero gruppo

O a basso titolo anticorpale rispetto al ricorso ai prodotti frazionati nel contesto militare (si riconosce per lo specifico teatro di impiego anche un guadagno logistico legato a questa strategia). Nell'ambito civile, strategie di trasfusione 1:1 in caso di protocolli di trasfusione massiva hanno mostrato solamente un beneficio nel trattamento della coagulopatia sottostante, senza poter dimostrare una riduzione della mortalità^{58,59}.

Di pochi anni successivi è la dimostrazione, con il trial CRASH 2⁶⁰ su oltre 20000 pazienti, che la somministrazione di farmaci antifibrinolitici come l'acido tranexamico entro le tre ore dall'evento, in un contesto civile, era in grado di ridurre la mortalità del 1.5% dei pazienti vittime di trauma sia per tutte le cause che per quelle connesse con il sanguinamento maggiore, non potendo dimostrare però una riduzione nell'uso degli emocomponenti o (quest'ultimo non oggetto di investigazione nello studio) di contenimento della coagulopatia da trauma. Il successivo trial MATTERS⁶¹, condotto in un contesto militare e di alcuni anni successivo al CRASH 2, confermava sostanzialmente la riduzione della mortalità per i pazienti trattati con acido tranexamico entro 3 ore dall'evento (qui complessivamente del 6.5%, con un risultato ancora maggiore per i pazienti sottoposti a protocolli di trasfusione massiva e più in generale con ISS più elevato fino al 13.7%) e la riduzione della coagulopatia ipocoagulante; gli autori ipotizzavano che il risultato fosse da ricondurre anche ad un effetto antiinfiammatorio sistemico della molecola (già dimostrato nell'ambito cardiocirurgico) e ad una più precoce risoluzione dello stato di shock. Veniva segnalato nel gruppo di intervento (elemento non emerso nella casistica del CRASH 2) un incremento significativo di eventi tromboembolici rispetto al gruppo di controllo; gli autori interpretavano ambivalentemente questo outcome con il fatto che il gruppo trattato con terapia antifibrinolitica presentasse un ISS maggiore del gruppo di controllo, elemento indipendente di incremento del rischio di eventi tromboembolici.

È stato anche dimostrato il ruolo del fibrinogeno nella formazione di un coagulo stabile⁶², con una riduzione⁶³ del volume di emocomponenti trasfusi a seguito della sua supplementazione ed una conseguente riduzione della mortalità⁶⁴⁻⁶⁷. L'ipofibrinogenemia risulta un elemento cardine per l'instaurarsi della Acute traumatic coagulopathy⁶⁸ e si instaura molto precocemente⁶⁹. I valori di fibrinogeno registrati all'arrivo in ospedale⁷⁰ sono risultati predittivi in termini di mortalità e correlano con la gravità del trauma (espressa in ISS) e con l'instabilità emodinamica dei pazienti. Pertanto, considerando queste evidenze, le linee guida⁷¹ sulla gestione del sanguinamento maggiore nel trauma edite a marzo di quest'anno, raccomandano, in caso di sanguinamento maggiore, la supplementazione di fibrinogeno (o mediante concentrati ricombinanti o con il ricorso a somministrazione di crioprecipitati) in caso

di riscontro ai test viscoelastici o alla determinazione della concentrazione ematica con il test di Clauss di bassi livelli dello stesso.

Al momento della ultimazione di questa tesi (ottobre 2023) è stato pubblicato su JAMA l'esito del trial internazionale, multicentrico CRYOSTAT-2⁷² che, sorprendentemente, non ha raggiunto la significatività statistica relativamente alla riduzione della mortalità dalla aggiunta di una precoce somministrazione di crioprecipitati rispetto alla terapia standard, in accordo con i locali protocolli di gestione del sanguinamento maggiore, 25.3% Vs 26.1%, P=NS (p=0.74). Sono state avanzate come spiegazioni^{72,73}. Verosimile causa dell'esito negativo del trial il fatto che i crioprecipitati potessero essere in quantità insufficiente a revertire l'ipofibrinogenemia nella popolazione in studio (a differenza dello studio pilota CRYOSTAT 1⁷⁴, qui non valutato), o non in rilevanti quantità rispetto a pazienti già trattati con emoderivati (GRC e plasma, in rapporto 1:1); altra spiegazione offerta potrebbe essere stato sottostimato il campione relativamente ai pazienti con sanguinamento non controllato (in cui l'impatto clinico è stato dimostrato maggiore) e infine si è registrato un overlap di trattamento in quanto anche il gruppo sottoposto a "standard care" ha ricevuto crioprecipitati a giudizio del team sanitario (ma non vincolati alla somministrazione entro 90 minuti come il gruppo di studio). Come ultimo aspetto è stato posto il fatto che la scelta di ricorrere ai crioprecipitati (fonte principali di fibrinogeno in UK e USA) che devono essere scongelati, abbia indotto un ritardo nella somministrazione che ne abbia vanificato l'effetto clinico; rispetto a questo punto va ricordato che i concentrati di fibrinogeno ricombinante (usati nell'Europa continentale) sono prontamente somministrabili anche in un setting preospedaliero, con la capacità di proteggere il paziente dalla deplezione del fibrinogeno come recentemente dimostrato dal FlinTIC trial⁷⁵.

L'ultimo ambito fisiopatologico esplorato⁷⁶ è stato quello legato alle interazioni tra il sanguinamento maggiore con l'impossibilità a mantenere un adeguato DO₂⁷⁷ per le richieste di consumo di ossigeno tissutale, il conseguente passaggio ad un meccanismo anaerobico e lo sviluppo di un debito di ossigeno che, se non pareggiato prima che diventi uno stato di shock irreversibile, può portare a fenomeni di apoptosi o danni tissutali da necrosi cellulare⁷⁸.

Questo comporta un rilascio nel torrente circolatorio di frammenti cellulari (DNA e peptidi) che svolgono il ruolo di messaggeri pro-infiammatori⁷⁹ (Damage-associated molecular patterns, DAMPs) con alterazioni del glicocalice e dell'endotelio, con ripercussioni sui processi coagulativi (secondo il modello della coagulazione cellulomediato presentato da Hoffman e Moore). Alcuni lavori⁸⁰⁻⁸² dal 2010 hanno dimostrato come l'ipoperfusione e l'esagerata attivazione del sistema simpatico con

livelli “dannosi” di catecolamine circolanti, generino dei quadri variegati di danno a carico del glicocalice e, più in generale, dell’endotelio (Shock Induced Endotheliopathy, SHINE) in base al profilo genetico del singolo individuo, peraltro risultando pattern a comune anche con altri quadri patologici del paziente critico quali shock settico, sindrome da riperfusione post ROSC nel paziente con arresto cardiaco, shock cardiogeno o shock emorragici di origine non traumatica, tali da creare alterazioni patologiche della coagulazione ed un netto peggioramento dell’outcome in termine di morbilità e mortalità. (figura 6)

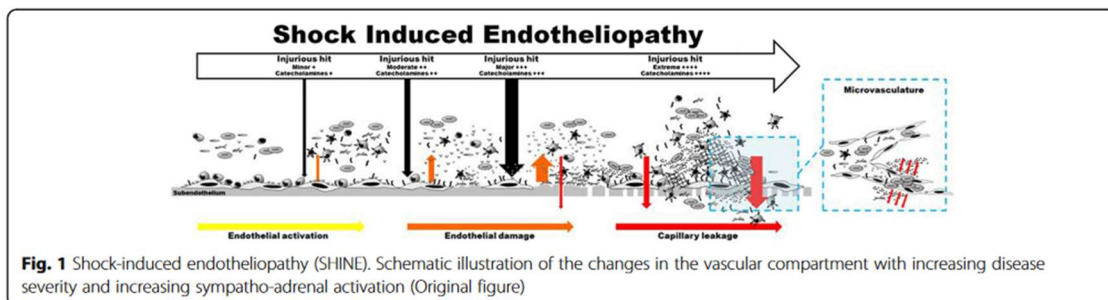


Fig. 6 modello fisiopatologico della SHINE⁸⁰

Essendo stato identificato lo shock emorragico come il trigger di innesco di queste reazioni patologiche così impattanti in termini di outcome, a seguito di eventi di cronaca tristemente famosi, come gli eventi di “active shooting” nel sistema scolastico ed agli attacchi con dispositivi esplosivi improvvisati (maratona di Boston) negli Stati Uniti e attacchi terroristici sia con coltelli (Inghilterra) che con armi da guerra (Francia) ed esplosivi (Spagna), si è manifestato l’interesse a diffondere anche nella popolazione civile conoscenze di base sulla gestione del sanguinamento potenzialmente trattabile sulla scena con manovre salvavita. Questa attenzione ha portato negli Stati Uniti a sviluppare e poi diffondere, da parte della American College of Surgeons, la campagna “Stop the bleed”⁸³ con eventi formativi mirati e distribuzione di presidi quali i tourniquet sul territorio. Si stima che, ad oggi, oltre tre milioni di cittadini americani siano stati formati su questi contenuti.

I meccanismi descritti nei paragrafi soprastanti, interagendo tra di loro, sono in grado di autoamplificarsi, partendo da uno stato di ipoperfusione e ipossia tissutale critica, endotheliopatia e disfunzione piastrinica, tale da creare una entità patologica nuova definita “blood failure”⁸⁴ (figura 7)

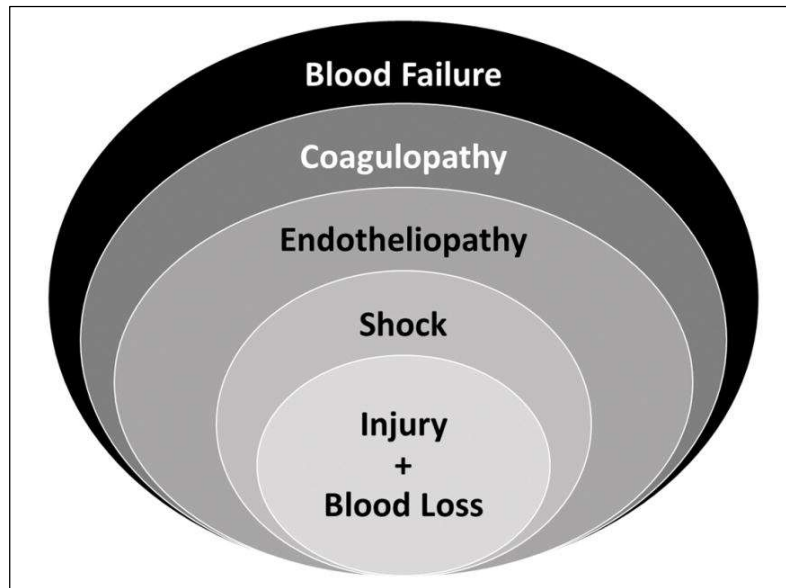


Fig. 7 Modello "blood failure"⁸⁴

Nei quadri conclamati di blood failure nei pazienti gravemente politraumatizzati, quando avviene il fallimento dei meccanismi di autoregolazione, è stata dimostrata la presenza⁸⁵ sia di pattern ipocoagulanti, che marcatamente protrombotici (shutdown della fibrinolisi). Questi risultano presenti già all'arrivo in ospedale, con il primo pattern presente in fino ad un quarto della popolazione, mentre il secondo riscontrato in più della metà dei pazienti (a seconda delle casistiche fino al 60%). Entrambi questi quadri patologici⁸⁶ risultavano gravati da significativi esiti per il paziente in termini di morbilità e mortalità rispetto ai pazienti che presentavano un profilo fisiologico di coagulazione (figura 8).

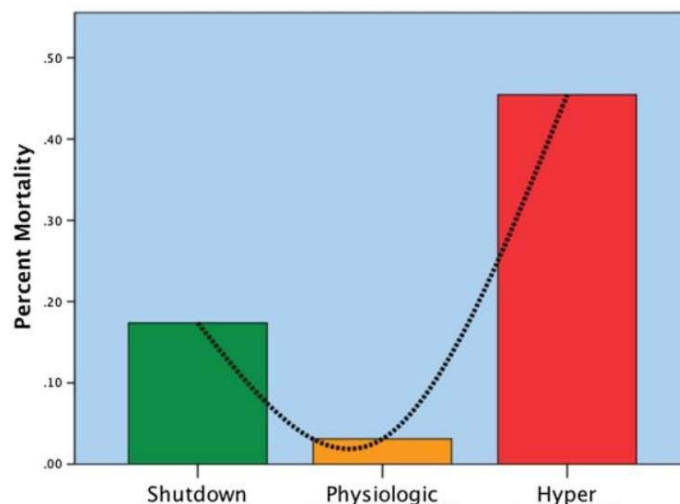


Fig.8 Tassi di mortalità in base al profilo coagulativo⁸⁶

In termini assoluti la mortalità è maggiore in chi esprime il pattern ipocoagulante, con decesso nelle prime ore dall'evento per shock emorragico, mentre nel secondo gruppo avviene prevalentemente nei giorni successivi per insufficienza multiorgano, secondaria verosimilmente a danno trombotico microvascolare e del distretto venoso. Gli autori concludevano che, se per il pattern ipocoagulante il trigger era da ricondursi all'ipoperfusione data dallo shock emorragico, per il secondo sembrava connesso al danno tissutale (se non associato ad instabilità emodinamica); non sono stati però identificati specifici parametri clinici o biochimici in grado di predire lo sviluppo dello shutdown della fibrinolisi⁸⁶.

Le alterazioni della coagulazione descritte in precedenza sono obiettivamente con metodiche analitiche dedicate di tipo viscoelastico, dal momento che i test standard PT, PT ratio (INR) e aPTT sono stati sviluppati per valutare l'efficacia di alcuni fattori della coagulazione (rispettivamente della via estrinseca ed intrinseca in relazione ad efficacia terapeutica della terapia anticoagulante con dicumarolici, della sintesi dei fattori della via estrinseca epatici e del monitoraggio dei fattori della coagulazione coinvolti nella emofilia di tipo A e B) e mal stratificano la coagulopatia da trauma⁶⁸

I test viscoelastici sono una famiglia di tecnologie sviluppate a partire dagli anni cinquanta (tromboelastometria, ROTEM) e sessanta (tromboelastografia, TEG) del secolo scorso che si basano sulla determinazione delle caratteristiche di solido (la fibrina, una volta polimerizzata nella sua struttura tridimensionale) sottoposto ad una forza deformante nota; viene analizzata l'interazione delle piastrine con la matrice tridimensionale della fibrina ottenendo quindi una valutazione anche della componente cellulo-mediata⁵² della coagulazione e la successiva fase di fibrinolisi fino al ritorno allo stato fluido.

Il ROTEM, nello specifico, consta di un'unità di misurazione con quattro canali separati, al cui interno operano dei reagenti in un ambiente a controllo della temperatura, e di una unità di elaborazione dei dati. La versione attualmente più diffusa è il ROTEM sigma, che è stato sviluppato per essere completamente automatizzato al fine di operare come test point-of-care. Il dispositivo opera con due tipologie di cartucce con le quali è possibile eseguire la valutazione di quattro ambiti della coagulazione in parallelo:

- tipo 1: EXTEM, FIBTEM, INTEM e APTM, in cui, a fianco della valutazione della via estrinseca, intrinseca e della componente del fibrinogeno, viene valutato con il quarto "canale" (APTEM) la componente estrinseca con l'aggiunta di acido tranexamico;

- tipo 2: EXTEM, FIBTEM, INTEM e HEPTEM, nel caso si vogliono valutare anche gli effetti indotti dall'eparina, rispetto al profilo coagulativo analizzato con i primi tre canali;

All'interno di ogni singolo pozzetto dei canali della cartuccia, ruota un pin con ampiezza di $\pm 4,75^\circ$ alla frequenza di dodici volte al minuto. All'aumentare della consistenza del coagulo, il movimento rotatorio risulta ostacolato: un sistema di sensore a luce LED-specchio-rilevatore di luce registra la variazione che viene poi rappresentata con una curva tromboelastometrica (temogramma) che compare a video in tempo reale assieme ai parametri specifici, offrendo al clinico parametri quantitativi espressi in millimetri e secondi per valutare la formazione, l'ampiezza e la stabilità del coagulo (figura 9).

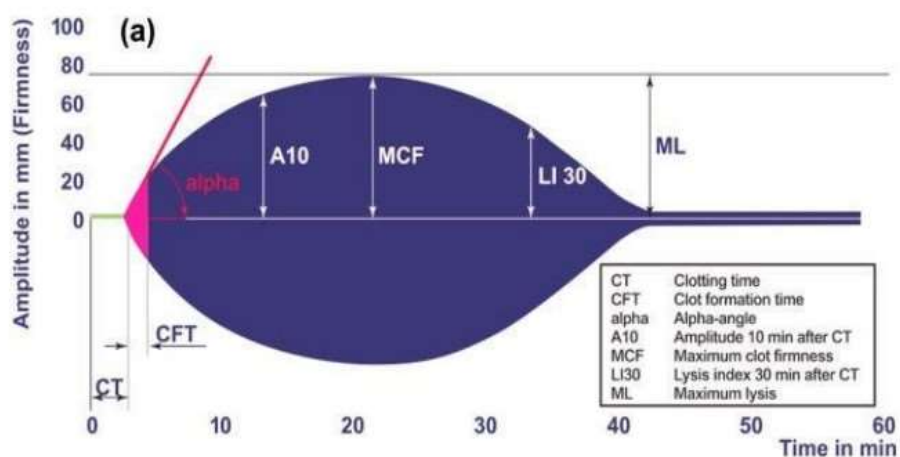


Figura 9 Schema esemplificativo di temogramma (ROTEM)⁸⁷

I parametri registrati sono età, genere e patologia dipendente ed esistono delle tabelle di riferimento validate. Ai fini esplicativi, il Clotting Time (CT) registra il tempo necessario per formare un coagulo di 2 millimetri di spessore, il Clot Formation Time (CFT) il tempo necessario a passare da 2mm a 20mm. Con l'angolo alpha si misura il rateo di sviluppo del coagulo da cui è possibile dedurre informazioni cliniche sulla reattività delle piastrine, dei fattori della coagulazione e della fibrina all'esposizione al fattore tissutale.

Si valutano quindi i valori, espressi in mm, di consistenza e massimo sviluppo del coagulo (Maximum Clot Firmness MCF) a partire dal CT; ai fini di più pronta disponibilità del dato sono stati validati anche i valori registrati a 5 e 10 minuti (rispettivamente A5 e A10) dal CT.

Per finire, viene considerata la componente di fibrinolisi del coagulo sia massimale (maximum lysis, ML) che gli indici a 30, 45 e 60 minuti rispetto al valore di MCF registrato (LI30, LI45, LI 60). I dati permettono di quantificare l'azione degli enzimi fibrinolitici, dei meccanismi di autoregolazione e del fattore XIII.

Sulla base di questi valori sono stati proposti degli algoritmi gestionali patologia specifici (figura 10 e 11), validati nel contesto clinico al fine di poter operare una correzione puntuale del o degli elementi che stanno inducendo l'alterazione della coagulazione nello specifico paziente, pur non potendo ovviamente trascendere dalla valutazione clinica e globale operata dal team sanitario sullo specifico caso.

Identified problem	Diagnostic hypothesis	Confirmatory test and need to check for	Treatment
Prolonged CT (> 80" in Extem) – impaired thrombin generation	Fibrinolysis	CT Extem > CT Aptem	Tranexamic acid 1g
	Anti Vit. K anticoagulants	Anamnesis/age	PCC 25U/kg
	Factors deficit	Massive hemodilution? Severe acidosis?	Fibrinogen (if Fibtrem A ₁₀ < 7 mm) Plasma (if Fibtrem A ₁₀ > 7 mm)
Reduced A ₁₀ / MCF (<40 mm in Extem) – impaired cloth strength	Low fibrinogen	A ₁₀ Fibtrem ≤ 7 mm	Fibrinogen 2-4 g
	Low PLT	A ₁₀ Extem ≤ 40 mm	Platelets
		A ₁₀ Fibtrem ≤ 7 mm	
A ₁₀ Extem < 30 mm	Severe global deficit → check for hypothermia		Tranexamic acid 1g + fibrinogen 4g + plasma + platelets
ML increased (maximum lysis > 15%)	Fibrinolysis	ML > 15% in Extem, Intem and Fibtrem, but not in Aptem	Tranexamic acid
Prolonged CT after cell-saver reinfusion	Heparin	CT Heptem < CT Intem	Protamin 1000-2000

If heparin has been employed (i.e. cell-saver) check also Heptem e Intem

Figura 10 Algoritmo correzione coagulopatia sec. Italian Trauma Update Research Group nel lavoro sull'Early Coagulation Support⁸⁸

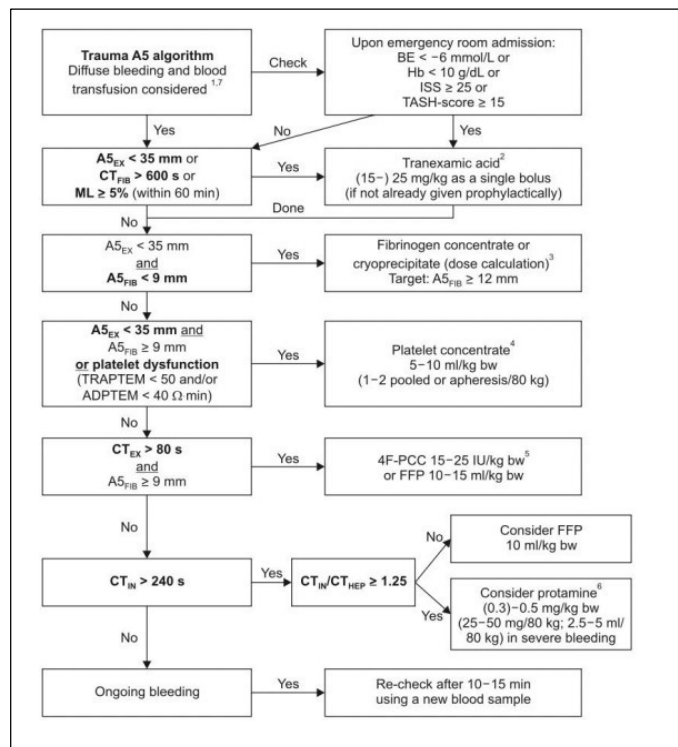


Figura 11 Algoritmo correzione coagulopatia sec. Goringer K et. Al Korean J Anesthesiol.⁸⁹ 2019

Va richiamato a riguardo, quanto detto in precedenza sulla SHINE e sulle implicazioni cliniche sulla variegata e alle volte antitetica risposta in termini di coagulazione, generata dai singoli pazienti in base al proprio profilo genetico; questo aspetto può infatti inficiare protocolli “generalistici” che non tengano conto per la loro applicazione di questa strutturale differenza tra i singoli individui. Ultimamente, nelle casistiche civili occidentali, sono emersi dubbi⁹⁰ a riguardo della somministrazione di antifibrinolitici nel paziente traumatizzato senza preventivamente identificare i pazienti che ne possano effettivamente beneficiare; infatti, se in alcuni studi⁹¹ non si dimostrava un beneficio in termine di mortalità pur non dimostrando aumento di rischio di eventi tromboembolici nei trattati, in altri⁹² si arrivava a registrare un incremento di mortalità. Risulta pertanto prioritario, come riportato anche dalle già citate linee guida europee⁷¹ sulla gestione del sanguinamento maggiore nel paziente traumatizzato, ricorrere alle metodiche viscoelastiche per la valutazione della coagulazione del paziente in acuto. Questo permette di operare una individualizzazione della terapia sia relativamente alla tipologia di farmaco, al dosaggio e al momento appropriato per il paziente sulle sue reali necessità, in accordo con i dettami della “Precision Medicine”^{93,94}.

Studio

Scopo dello studio

Dalla disamina della letteratura presentata in precedenza si può evincere la rilevanza per il clinico della coagulopatia nella gestione e per gli esiti dei pazienti vittime di trauma severo, sia in termini di morbilità che più in generale, di mortalità. Peraltro, dalla letteratura presentata si deduce che la coagulopatia da trauma non è un elemento monolitico ma plurisfaccettato, con molteplici interconnessioni anche con il profilo genetico del paziente coinvolto.

Lo scopo principale dello studio clinico qui presentato è quello di indagare il pattern coagulativo dei pazienti colpiti da un trauma severo direttamente sulla scena (quindi con l'esclusione di eventuali interazioni iatrogene), tramite metodica viscoelastica ROTEM; secondariamente è stata ricercata l'eventuale presenza di parametri clinici predittivi lo sviluppo di coagulopatia indotta da trauma sulla scena.

Materiali e metodi

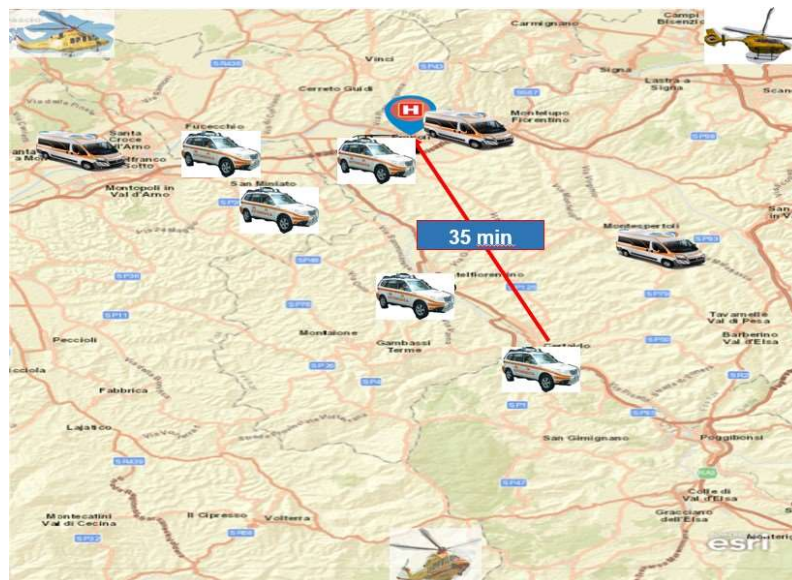
Lo studio di tipo prospettico monocentrico ha riguardato i pazienti maggiorenni e non in stato di gravidanza soccorsi in prima istanza dal personale afferente alla SOS Emergenza Territoriale Empoli per patologia traumatica con codice di dispatch ad alto livello di priorità (codice 1 o codice 2), con conferma della gravità dell'evento da parte del team sanitario intervenuto sul posto.

L'estensione territoriale dell'area gestita dal servizio di emergenza territoriale empolesse è di circa 880 km² e consta di aree urbane (densamente popolate), aree rurali, poli industriali e artigianali, ed è attraversato da strade principali a scorrimento veloce situate nei territori delle province di Firenze e Pisa; la popolazione assistita è di circa 240000 persone.

Il servizio, al momento della fase di arruolamento, si basava su 8 mezzi di soccorso avanzato ALS con personale sanitario dedicato: 5 automediche "ALFA" con medico ed infermiere afferenti al servizio di emergenza territoriale 118 con sedi di partenza da Empoli, Fucecchio, Castelfiorentino, S. Miniato e Certaldo, le prime tre svolgono un

servizio H24, mentre le ultime due solo diurno H12; e su tre ambulanze infermieristiche “INDIA” H24 (Empoli, Montespertoli e S. Croce sull’Arno) dove, oltre al sanitario, si registra la presenza di almeno due soccorritori certificati.

In caso di necessità clinica riconosciuta dai sanitari intervenuti sul posto, o in accordo con i criteri previsti dalla delibera regionale 837/2019 “Protocollo di attivazione del servizio regionale di elisoccorso”, è possibile l’intervento di uno o più dei mezzi HEMS (Helicopter Emergency Medical Service) a disposizione a partenza dalle basi di Firenze, Cinquale (Massa) o Grosseto; gli ultimi due, con le limitazioni previste dalla delibera quali diversi tempi di attivazione e piazzole di atterraggio precedentemente autorizzate, anche con operatività garantita dopo le effemeridi avvalendosi di dispositivi ad intensificazione di luce (night vision goggles, NVG) da parte del personale navigante.



Il presidio ospedaliero di riferimento è l’Ospedale San Giuseppe, sito nel comune di Empoli, che risulta essere, secondo la delibera regionale n.1380/2016 sulla “Rete Trauma Maggiore”, un Centro Trauma Zonale (CTZ). In relazione al quadro clinico riscontrato è possibile il trasferimento ad uno dei Centro Traumi di Alta Specializzazione (CTS), sia direttamente durante la fase di intervento preospedaliera mediante trasporto diretto con mezzi del Servizio di Emergenza 118 Empoli che ricorrendo alla rete di elisoccorso regionale; dal punto di vista territoriale, il CTS di riferimento è costituito dalla Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi situata in Firenze, ma è contemplato dalla procedura, per esigenze connesse alla sede dell’evento traumatico o logistiche (sia di trasporto che di ricettività del centro HUB),

che i pazienti possano essere riferiti anche agli altri due CTS regionali, ovvero Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana Cisanello e Azienda Ospedaliera Universitaria Senese Le Scotte. Ai fini dello studio in oggetto non è stato ovviamente contemplato il quarto CTS regionale, l'Ospedale Meyer, in quanto dedito alla popolazione pediatrica.

Al fine di valutare l'assetto coagulativo, il personale sanitario 118 ha prelevato un campione ematico sulla scena al momento del posizionamento dell'accesso venoso e prima della somministrazione di eventuale terapia, da sottoporre successivamente ad analisi viscoelastica mediante tecnica ROTEM (ROTEM Sigma Werfen; Barcelona, Spain).

A giudizio dell'equipe sanitaria ospedaliera, una volta giunto il paziente in uno dei pronto soccorso della rete regionale, può essere stata eseguita una seconda analisi per valutare l'evolutivezza del quadro coagulativo riscontrato dal primo prelievo.

Dei pazienti arruolati nello studio, sono stati analizzati i dati dei singoli interventi redatti su cartella informatica mediante l'uso di tablet dedicati da parte del personale sanitario del 118 e la successiva cartella clinica di pronto soccorso.

Relativamente alla parte preospedaliera, la cartella viene integrata automaticamente con i parametri vitali acquisiti dai dispositivi di monitoraggio, mentre vengono redatti dal personale sanitario i campi relativi a: tempi di intervento (sia sulla scena che per il trasporto al presidio ospedaliero); eventuali riscontri bioumorali reperiti sulla scena (emogas analizzatore EPOC, in uso alle sole automediche); se eseguito, il riscontro di eventuali lesioni trauma correlate avvalendosi di metodica point of care ultrasound (POCUS) (disponibile sulla sola automedica di Fucecchio); le terapie somministrate, oltre che procedure espletate sul paziente ai fini della stabilizzazione clinica quali intubazione orotracheale, esecuzione di minitoracotomia o posizionamento di drenaggio toracico (in dotazione dispositivi Unico e Pleurocath), applicazione di tourniquet (in dotazione dispositivo CAT) bendaggi compressivi o di cintura pelvica (T-POD).

Relativamente alla fase ospedaliera, sono stati registrati ed analizzati il trend dei parametri vitali durante tutta la permanenza in PS, l'esito degli accertamenti bioumorali laboratoristici e point of care (sia emogasanalitici che viscoelastici con metodica ROTEM), le procedure sanitarie espletate al fine della stabilizzazione (sia attivamente eseguite sul paziente che di applicazione di device), le terapie somministrate e l'eventuale ricorso alla trasfusione di emocomponenti, i riscontri della diagnostica strumentale al fine di determinare il bilancio lesionale, i tempi di permanenza in PS, l'esito finale, il setting di ricovero intraospedaliero o l'eventuale trasferimento presso il centro HUB per la prosecuzione delle cure del caso.

Il bilancio lesionale è stato espresso mediante l'Injury Severity Score (ISS). Dal momento che in letteratura è riportato come il trauma cranico e le fratture delle ossa lunghe (in primis il femore) e del bacino di grado severo secondo lo score ISS siano tra le lesioni con maggiore correlazione con lo sviluppo della coagulopatia da trauma, è stata eseguita una sottoanalisi dedicata per questi sottogruppi di pazienti.

Al fine della valutazione del profilo coagulativo dei pazienti arruolati sono stati analizzati sia i test coagulativi standard (PT, aPTT, INR, fibrinogeno) che i valori ottenuti con la metodica ROTEM. Al fine della analisi per questo studio, sono stati considerati patologici i valori ROTEM in accordo con quanto espresso dall' Italian Trauma Update Research Group nel lavoro sull'Early Coagulation Support:

<i>Ipocagulatibilità patologica</i>	
<i>Deplezione del fibrinogeno</i>	FIBTEM (a10) < 7mm
	CT in EXTEM >80 secondi (esclusa ipotermia)
<i>Disfunzione o deplezione piastrinica</i>	EXTEM (a10) <40mm (se esclusa ipotermia e deplezione fibrinogeno)
<i>Iperfibrinolisi</i>	Se ML >15% in EXTEM, INTEM o FIBTEM
<i>Deficit coagulativo globale severo</i>	EXTEM (a10) <30mm

Tabella 1

Si riconosce anche un pattern marcatamente protrombotico, definito come shutdown della fibrinolisi espresso dai seguenti parametri ROTEM

<i>Shutdown della fibrinolisi</i>	
	CT in EXTEM <40 secondi
	EXTEM (a10) >60mm
	Se ML <5% in EXTEM, INTEM o FIBTEM

Tabella 2

In una prima fase, è stata analizzata la popolazione generale dello studio e, successivamente, sono state eseguite delle sottoanalisi relativamente al gruppo con valore di ISS>15, nei soggetti con più di 65 anni di età al momento del trauma, nella popolazione che ha riportato valori di item del distretto cranico e ossa lunghe e bacino più elevati (rispettivamente AIS testa>3 e AIS arti e bacino>3), in chi ha presentato almeno un episodio di ipotensione durante le fasi di soccorso, in chi ha necessitato di interventi chirurgici in emergenza per la stabilizzazione e in quei soggetti che hanno specificatamente mostrato un pattern alterato della coagulazione in senso ipocoagulante o di shutdown della fibrinolisi ai test viscoelastici, caratterizzato dai pattern espressi in tabella 1 e 2.

Analisi statistica

In merito alla statistica descrittiva, la distribuzione delle frequenze per le variabili continue è stata espressa in termini di media±deviazione standard (DS). Per il confronto delle variabili continue nei diversi sottogruppi è stato impiegato il test t-di Student. Le variabili categoriche sono state riepilogate utilizzando le percentuali e i confronti tra i gruppi sono stati eseguiti con il test del χ^2 .

Al fine di individuare un'eventuale associazione tra variabili cliniche e coagulopatia è stata utilizzata un'analisi multivariata applicando il metodo di regressione logistica con approccio backward conditional.

Le variabili significative sono state inserite nel modello quando l'associazione all'analisi univariata aveva una $p < 0.1$. L'associazione per le variabili continue è stata valutata anche mediante l'analisi delle curve Receiver Operating Characteristics (ROC). Un p value < 0.05 a due code è stato considerato significativo. Per i calcoli statistici si è fatto ricorso al software SPSS (SPSS Statistical Package Versione 20).

Risultati

Nel periodo marzo 2021 – maggio 2023 sono stati arruolati nello studio 296 pazienti adulti (60 di sesso femminile, pari al 20.3%) soccorsi per trauma severo da parte del personale afferente alla SOS Emergenza Territoriale Empoli. L'età media è risultata di 50.3 ± 20.2 anni (74 pazienti avevano al momento del trauma un'età maggiore di 65 anni).

In tabella 3 e 4 sono riportate le principali informazioni anamnestiche. In 16 casi (pari al 5.4%) non è stato possibile risalire alle comorbidità del paziente.

Principali caratteristiche anamnestiche	
Nessuna patologia	164 (55.6%)
Non nota	16 (5.4%)
Ipertensione	58 (19.6%)
Diabete mellito	18 (6.1%)
Cardiopatìa ischemica	13 (4.4%)
Fibrillazione atriale (parossistica o cronica)	15 (5.1%)
Portatore di pacemaker	3 (1.0%)
Insufficienza renale cronica	3 (1.0%) (1 in dialisi)
Patologia oncologica	14 (4.7%)
Patologia neurologica (epilessia o pat.demielinizzante)	6 (2.0%)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	5 (1.7%)
Patologia psichiatrica	15 (5.1%)
Tossicodipendenza	2 (0.7%)

Tabella 3

Anamnesi farmacologica	
Nessuna terapia	120 (40.5%)
Tp antipertensiva	45 (15.2%)
Beta-bloccanti	18 (6.1%)
Calcio-antagonisti	9 (3.0%)
Antiarritmici	4 (4.4%)
Terapia antiaggregante	28 (9.5%)
Doppia anti-aggregazione	1 (0.3%)
Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC)	7 (2.3%)
Coumadin	4 (1.3%)
Eparina a basso peso molecolare (EBPM)	1 (0.3%)

Tabella 4

Relativamente alla tipologia di traumi arruolati (grafico 1), la maggior parte ha riguardato traumi della strada (58.1% dei casi). Nella casistica sono stati inclusi gli incidenti in autovettura, ciclomotore/motocicletta (sia come conducente che passeggero), in bicicletta o altro mezzo di locomozione (ad esempio monopattino elettrico) ed i traumi a seguito di investimento di pedone o ciclista. Considerando i soli 129 pazienti alla guida di mezzi motorizzati (autovetture e motocicli), si sono registrate positività per etanolo nel 13.9% dei casi e nell'11.6% per sostanze stupefacenti (prevalentemente cannabinoidi e cocaina).

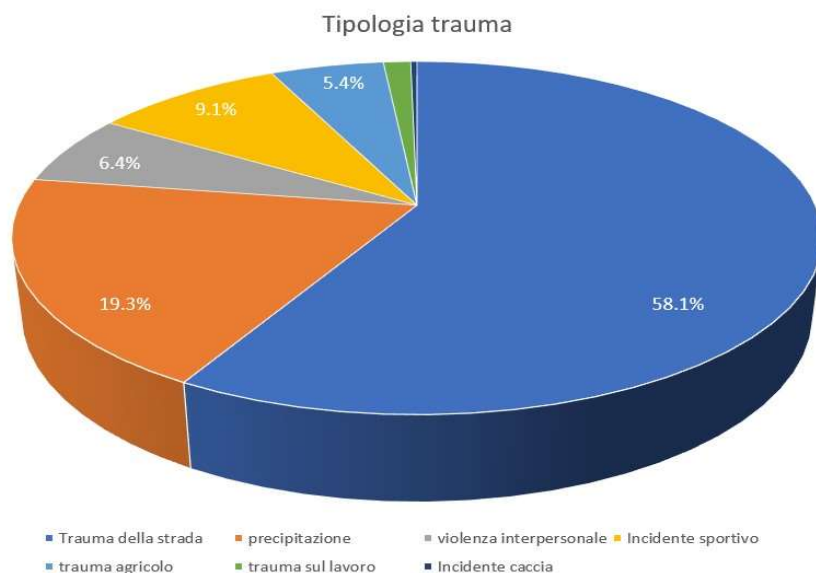


Grafico 1

Le restanti tipologie hanno riguardato i traumi da precipitazioni (sia accidentali che intenzionali) nel 19.3% dei casi, la traumatologia sportiva (9.1%), le violenze interpersonali sia a seguito di risse coinvolgenti più soggetti, sia mediante l'uso di oggetti contundenti come spranghe o mazze, che ricorrendo all'arma bianca (complessivamente 6.4%), i traumi nel contesto agricolo (conteggiando anche gli eventi con coinvolgimento di trattori o altre macchine da lavoro) con il 5.4%, i traumi connessi con l'attività lavorativa (non già ricondotti nella casistica delle cadute dall'alto) per 1.3% dei casi ed infine, in un caso, per incidente di caccia.

Relativamente alla casistica sportiva si è trattato prevalentemente di eventi riguardanti allenamenti e gare di downhill (16 pazienti) o motocross (7 casi) (il territorio empoiese ospita sovente gare ad interesse nazionale per il primo ed anche internazionale per il secondo, nel crossodromo di Santa Barbara, sito nel comune di San Miniato); a completare la casistica sportiva hanno concorso incidenti di equitazione o di sport di contatto. E' stato scelto di considerare separatamente gli eventi riconducibili a downhill e motocross rispetto a quelli stradali perché avvenuti in tracciati chiusi, con sanitari del servizio di emergenza territoriale già presenti sul posto e dedicati alla assistenza dei partecipanti, ed in virtù della peculiare cinematica dell'evento e della presenza per i partecipanti di protezioni ad esse dedicate (caschi, corsetti e paraschiena) non in un uso nel contesto stradale ordinario. In tabella 5 si provvede a riportare il numero di eventi per le varie casistiche

Casistica	Numerosità
Trauma della strada	172 (58.1%)
• Autovettura (conducente o passeggero)	80 (27.0%)
• Ciclomotore/motociclo (conducente o passeggero)	49 (16.5%)
• Bicicletta	21 (7.1%)
• Pedone investito	22 (7.4%)
Trauma da precipitazione	57 (19.3%)
Trauma sportivo	27 (9.1%)
• Downhill	16 (5.4%)
• Motocross	7 (2.4%)
• EQUITAZIONE	2 (0.7%)
• Sport da contatto	2 (0.7%)

Violenza interpersonale	19 (6.4%)
• Aggressione con corpo contundente	10 (3.4%)
• Arma bianca	9 (3.0%)
Trauma agricolo	16 (5.4%)
Trauma sul lavoro	4 (1.3%)
Incidente di caccia	1 (0.3%)

Tabella 5

I traumi chiusi sono stati i prevalenti, con solo 14 casi di trauma penetrante (pari al 4.7%); i gesti autolesivi hanno costituito una parte minimale dei traumi, con solo 8 casi (pari al 2.7%).

Relativamente agli incidenti stradali, sono state segnalate nelle schede sanitarie degli operatori 118, una estrinsecazione difficile nell'11.8% dei casi, con necessità di supporto da parte del personale del corpo nazionale dei Vigili del Fuoco nel 7.4% dei casi (pari a 22 interventi).

286 pazienti (96.6% del campione) sono stati inizialmente gestiti presso l'ospedale S.Giuseppe di Empoli, mentre in 10 casi (3.4%) si è resa necessaria la centralizzazione diretta mediante servizio di elisoccorso presso uno degli HUB trauma regionali (in 8 casi presso la struttura della Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e nei restanti 2 casi presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana); in un caso, pur intervenuto sul posto il mezzo HEMS, per problematiche logistiche sopraggiunte con il mezzo, il paziente è stato comunque trasportato presso il CTZ di Empoli.

Il tempo medio degli interventi preospedalieri è stato di 42.0 ± 15.2 minuti, ripartiti tra gestione sulla scena con 26.5 ± 12.8 minuti, e tempo di trasporto medio di 16.1 ± 8.0 minuti.

Sulla scena l'8.7% dei pazienti ha presentato un quadro di ipotensione franco, mentre all'arrivo in pronto soccorso è stato riscontrato nel 7.5% dei casi. Un valore di pressione arteriosa media inferiore a 65mmHg è stato riscontrato nel 5.3% dei pazienti durante la fase preospedaliera e nel 4% all'arrivo in ospedale. I valori di pressione sistolica e di pressione media sono riportati in tabella 6

Valori pressori	media±DS
Pressione arteriosa sistolica in extraospedaliero	134±28 mmHg
Pressione arteriosa media in extraospedaliero	98±20 mmHg
Pressione arteriosa sistolica in pronto soccorso	134±24 mmHg
Pressione arteriosa media in pronto soccorso	98±17 mmHg

Tabella 6

Nella casistica presa in esame, il 26.6% ha presentato un valore patologico di Shock Index (SI) ≥ 0.8 sulla scena, con il 21.1% che ha presentato un valore di SI ≥ 0.8 anche una volta giunti in Pronto Soccorso. Il 22.1% ha presentato un refill time patologicamente aumentato sulla scena, dato che si è mantenuto nel 14.8% dei casi all'arrivo in ospedale.

Solo in 4 casi è stato segnalato nella scheda di intervento del 118 un valore di temperatura inferiore ai 35°C (parametro vitale peraltro poco riportato nella nostra casistica), mentre il 9.2% dei pazienti è risultato ipotermico al momento dell'arrivo in ospedale, valore nettamente ridotto rispetto a quanto recentemente presentato in altre casistiche⁹⁵ del contesto civile nordeuropeo dove si sono registrate percentuali >70% con chiare implicazioni sull'assetto coagulativo.

Eseguendo una analisi della tipologia di risorsa extraospedaliera impiegato nel soccorso preospedaliero, è risultato preponderante il ricorso all'automedica in quanto nel 45.1% dei casi il paziente, dopo una valutazione e stabilizzazione iniziale, è stato trasportato direttamente dal team del mezzo "ALFA"; nel 25.4% l'assistenza è stata prestata dall'ambulanza "INDIA"; nel 21.3% dei casi, dopo una stabilizzazione operata da team ALS, il trasporto è stato demandato ad un mezzo ordinario (in caso di più feriti coinvolti o di altra emergenza subentrante nel territorio di competenza del mezzo ALS). In una esiguità di casi (appena l'1.1%) il mezzo INDIA ha richiesto l'appoggio dell'automedica, mentre complessivamente nel 4.1% un mezzo ALS (sia esso "ALFA o INDIA" ha richiesto una attivazione dell'HEMS per una più rapida centralizzazione verso il presidio HUB.

Relativamente alla fluidoterapia somministrata durante la fase preospedaliera, si è registrato nella popolazione arruolata solo la somministrazione di cristalloidi; questo al netto che i mezzi ALS del 118 sono anche dotati di colloidi di sintesi e pur esistendo su uno dei mezzi HEMS regionali (nello specifico Pegaso 2, con base Grosseto) la possibilità di eseguire trasfusioni di emazie concentrante al momento dello studio. Il volume medio infuso è stato di 206±315ml; il 77% ha ricevuto un volume complessivo

inferiore a 500ml infusioni durante la fase preospedaliera. In un ulteriore 18.3% tra i 500ml e 1000ml, nel 3% tra i 1000ml e i 1500ml e solo in due casi sono state necessarie l'infusione di valori uguali o superiori ai 2000ml di cristalloidi. In uno di questi due casi, oltre al significativo volume di cristalloidi infuso, è stato necessario il ricorso a somministrazioni refratte di vasopressori (adrenalina) con strategia "push pressor"⁹⁶.

Solo il 6.6% dei pazienti è stato trattato durante la fase preospedaliera con acido tranexamico secondo il protocollo proposto inizialmente dallo studio CRASH 2⁶⁰ e recepito successivamente dalle principali linee guida (ATLS¹⁹, TCCC²⁹, Lg Europee sul sanguinamento nel trauma⁷¹). Va considerato che, durante tutta la fase di arruolamento dello studio, i protocolli infermieristici aziendali non permettevano la somministrazione di acido tranexamico nel paziente traumatizzato non in arresto cardiocircolatorio (veniva contemplato solo nel protocollo per arresto cardiaco da trauma, limitando quindi l'effettiva usabilità).

Per valutare la gestione del dolore durante la fase preospedaliera, sono state analizzate la tipologia ed il dosaggio dei farmaci analgesici riportati nelle schede di intervento preospedaliero. Sono stati esclusi dalla analisi i pazienti la cui somministrazione di analgesici e anestetici maggiori (fentanyl e ketamina) erano stati funzionali alla esecuzione di procedura di gestione delle vie aeree definitive mediante intubazione orotracheale. Il farmaco analgesico più somministrato è risultato il fentanyl (all'interno del servizio 118, a disposizione del solo personale medico) nel 22% dei casi con un range di somministrazione prevalente (87% dei casi) tra i 50 e i 100mcg. Il paracetamolo nella sua somministrazione endovena (incluso anche nei protocolli infermieristici per l'adulto al dosaggio di 1000mg) è stato utilizzato nel 19.5% dei casi. La morfina (ad uso di entrambi gli equipaggi ALS) è stata somministrata nel 7.4% dei casi, nella maggior parte dei casi (53%) con dosaggi compresi tra i 3 ed i 6mg. Marginale il ricorso ai FANS quali ketorolac o diclofenac per complessivi 3% dei casi. Infine si è registrato solo nel 1.7% dei casi il ricorso alla ketamina a dosaggio analgesico 0.1-0.3mg/kg; relativamente all'anestetico dissociativo, nell'ultimo anno di arruolamento dello studio, è stato introdotto anche nei protocolli di gestione del dolore ad uso infermieristico, mentre risultava già nella disponibilità del personale medico sia ad uso analgesico che, prevalentemente, come anestetico dissociativo per la procedura di intubazione orotracheale. Complessivamente il dolore è stato trattato con uno o più farmaci in combinazione solo nel 41.2% dei casi; andando a valutare la somministra in base all'appartenenza o meno del paziente al sottogruppo degli over 65 anni di età, è emersa una differenza significativa di trattamento a sfavore di questa classe di età (27.1% di over65 trattati Vs 46.0% nei pazienti fino a 64 anni di età, p=0.011)

Relativamente alle procedure invasive eseguite durante la fase preospedaliera, il 2.3% è stato sottoposto ad intubazione orotracheale sulla scena mentre un ulteriore 4.8% una volta giunti in Shock Room del Pronto Soccorso.

Il 4.8% ha necessitato del posizionamento di almeno un drenaggio toracico all'arrivo in ospedale. E' stata posizionata una cintura pelvica nel 6.8% dei pazienti da parte del servizio di emergenza territoriale, mentre non è stato necessario posizionarlo ex-novo dopo l'accesso in PS in nessuno dei pazienti arruolati nello studio. Infine, per sanguinamenti esterni copiosi, è stato necessario il controllo mediante applicazione in extraospedaliero di medicazione compressiva nel 9.8% dei casi e in un 1.4%, per l'impossibilità ad ottenere un soddisfacente emostasi con la medicazione compressiva, è stato successivamente posizionato un tourniquet.

Essendosi svolta la fase di arruolamento dei pazienti nel periodo di pandemia mondiale del SARS-COV2, tutti i pazienti sono stati sottoposti a test molecolare all'ingresso in ospedale in ottemperanza alle disposizioni nazionali per il contenimento della pandemia. Nella nostra casistica si è registrato un tasso di positività del 5.5%.

Relativamente ai riscontri emersi dalla valutazione ROTEM sul campione ematico ottenuto sulla scena del trauma, il 26% dei pazienti ha presentato un profilo ipocoagulante (5 pazienti, pari al 1.7% un deficit globale della coagulazione di grado severo), il 22.6% dei pazienti un profilo normale della coagulazione ed infine il 52% un pattern protrombotico. (figura 12)

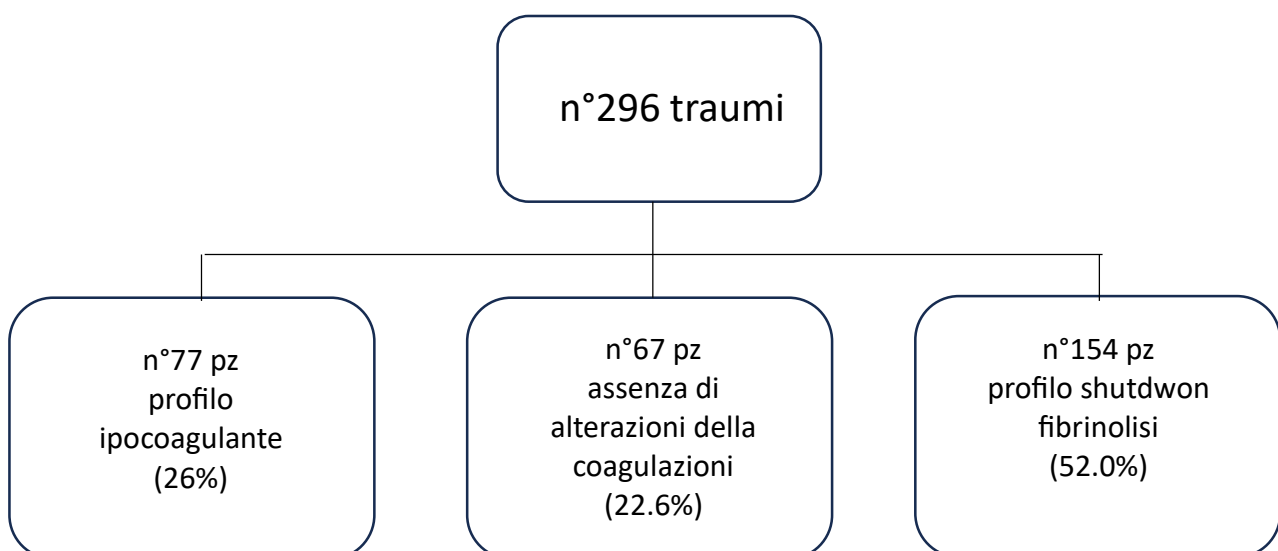


Figura 12

I valori medi \pm DS dei test viscoelastici registrati nella popolazione in studio sono riportati in tabella 7.

Parametri ROTEM	media \pm DS
FIBTEM (a10)	11.6 \pm 4.1 mm
EXTEM CT	69.6 \pm 18.1 sec
EXTEM (a10)	53.4 \pm 8.2 sec
FIBTEM ML	4.5 \pm 10.3%
EXTEM ML	6.3 \pm 7.7%
INTEM ML	7.9 \pm 11.1%

Tabella 7

Considerando i parametri standard della coagulazione, si riportano in tabella 8 la media \pm DS.

Coagulazione	media \pm DS
aPTT (val.norm. 25-37 sec)	28 \pm 5 sec
PT (val.norm. 9.5-12.0 sec)	13 \pm 4 sec
INR (val.norm. 0.8-1.2)	1.1 \pm 0.3
Fibrinogeno (val.norm. 200-400 mg/dL)	407 \pm 119 mg/dL

Tabella 8

Complessivamente il 2.6% dei pazienti inclusi nello studio hanno presentato un allungamento dell'aPTT, il 47.3% del PT, nel 7.6% dei casi un INR aumentato ed infine solo nel 1.4% una riduzione patologica della fibrinogenemia.

Dalle schede del preospedaliero è stato possibile recuperare i valori emogasanalitici in una esiguità di casi, appena 9. Di questi, 8 pazienti hanno presentato una determinazione del lattato superiore a 2.0mEq/L. Il base excess (BE) medio è risultato inferiore a -2.0 mmol/L in 4 pazienti. Delle emogas analisi eseguite in pronto soccorso è stato possibile reperire il referto in 150 casi. Il 28.6% dei pazienti ha presentato un incremento patologico del valore dei lattati, mentre il 21.8% ha presentato un valore di BE < -2mmol/L. In tabella 9 e 10 sono riportati i valori medi registrati nei due setting.

Parametri emogas analitici 118	media±DS
pH	7.34±0.09
Emoglobina (val.norm. 13-18 g/dL)	14.0±1.4
Lattati (val.norm. 0-2.0 mEq/L)	3.9±1.7
BE (val.norm. da -2 a +2 mmol/L)	-2.8±2.3

Tabella 9

Parametri emogas analitici pronto soccorso	media±DS
pH	7.40±0.07
Emoglobina (val.norm. 13-18 g/dL)	13.7±2.1
Lattati (val.norm. 0.0-2.0 mEq/L)	1.7±1.4
BE (val.norm. da -2 a +2 mmol/L)	0.1±3.1

Tabella 10

In tabella 11 sono riportati i valori ematici medi all'ingresso in ospedale; nel sottogruppo di pazienti con AIS toracico >3, con trauma interessante il box cardiaco è stato eseguito il prelievo della troponina I ad alta sensibilità (TnI Hs) al fine di valutare l'eventuale danno contusivo diretto a carico del miocardio (in caso di rialzo significativo veniva eseguito a completamento esame ecocardiografico).

Valori ematochimici	media±DS
Globuli bianchi (val.norm. 4-11 x 10³ /μL)	12±4.8
Emoglobina (val.norm. 13-18 g/dL)	13.9±1.9
Ematocrito (val.norm. 41-50%)	40.4±5
Piastrine (val.norm. 140-450 x 10³ /μL)	241±63
Creatinina (val.norm. 0.7-1.2 mg/dL)	1.02±0.9
AST (val.norm. 0.0-37 U/L)	53±75
ALT (val.norm. 0.0-37 U/L)	42±73
LDH (val.norm. 230-480 U/L)	531±233
TnI Hs (val.norm. 0.0-19.8 pg/mL) (N° 26 pazienti)	32±68

Tabella 11

Analizzando la terapia somministrata durante la permanenza in PS, è emerso che 17 pazienti sono stati sottoposti a emotrasfusione (pari al 5.7% del campione); in 12 casi con una sacca di globuli rossi concentrati, in 4 casi con 2 sacche ed in un caso con 5 sacche prima del ricovero. In 2 casi è stato somministrato anche plasma compatibile

con il paziente (in un paziente con 750ml e nell'altro con 2 sacche di plasma) e una sacca da aferesi di piastrine. Il ricorso agli emocomponenti è stato fatto sui criteri suggeriti dalle recenti linee guida europee⁷¹

Al fine del supporto coagulativo in 26 pazienti non precedentemente trattati dal personale del 118, è stato somministrato acido tranexamico al dosaggio di 1 grammo; in ulteriori 2 pazienti, oltre la dose di carico, è stato completato il trattamento con la successiva infusione continua in 8 ore di un ulteriore grammo come proposto dallo studio CRASH 2⁶⁰. Durante la fase di PS il 9.5% dei pazienti è stato sottoposto a somministrazione di terapia antifibrinolitica e complessivamente, considerando anche i pazienti precedentemente trattati dal personale del servizio di emergenza preospedaliero, risulta trattato il 14.5% dei pazienti arruolati nello studio. 7 pazienti sono stati trattati in pronto soccorso con fibrinogeno endovena (in 5 casi con il dosaggio di 2 grammi e nei restanti 2 pazienti con la somministrazione di 4 grammi) sulla base dei valori emersi al test ROTEM. 6 pazienti sono stati trattati con fattori della coagulazione endovena (in un caso con un preparato a 3 fattori e nei restanti 5 pazienti con il 4 fattori). Due pazienti hanno ricevuto anche la somministrazione di vitamina K (per nota assunzione di dicumarolici in anamnesi) e 1 paziente è stato trattato con l'antidoto Praxbind. Pur rientrando nella disponibilità sia del pronto soccorso del S.Giuseppe che dei centri HUB regionali, non risultano pazienti trattati con Andexanet Alfa nella popolazione arruolata.

A riguardo della fluidoterapia somministrata durante la fase di stabilizzazione in PS, risultano essere stati somministrati solo cristalloidi, senza il ricorso a colloidali di sintesi. Nel 47.5% dei pazienti le infusioni cristalloidi complessive si sono limitate entro i 500ml, nel 25.1% tra i 500 e i 999ml, nel 16.6% tra i 1000 – 1499ml, nel 6.4% tra i 1500 e i 2 litri ed infine in un 4.4% (pari a 13 casi) si è superato il quantitativo di 2000ml ev.

Al fine della stabilizzazione emodinamica, in una esigua minoranza (2.3% dei casi), per l'impossibilità con emoderivati e cristalloidi ad ottenere una accettabile pressione di perfusione (pur ispirandosi a strategie di damage control resuscitation esplicitati in precedenza) è stato fatto ricorso alla somministrazione di farmaci vasopressori (efedrina con modalità di somministrazione a "push pressor" o noradrenalina in infusione continua).

Considerando la terapia analgesica somministrata (sono stati esclusi dall'analisi i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva) il 52.4% dei pazienti ha ricevuto del paracetamolo endovena al dosaggio di 1000mg, nel 23% un farmaco appartenente alla classe degli antiinfiammatori non steroidei, nel 9.8% dei casi ad un oppiaceo debole (tramadolo). Relativamente agli oppiacei maggiori, nel 26.7% dei casi si è ricorso a morfina endovena (il 4% al dosaggio di 2mg, il 7.1% tra i 3 e i 6mg, il 3.7% tra

i 7 e i 10mg, infine nell'11.8% con modalità di infusione continua) e nel 20% dei casi al fentanyl (15% al dosaggio tra 50-100mcg ev e nell'ulteriore 5% tra i 100-150mcg). Infine nel 3.7% è stato fatto ricorso alla ketamina endovena a dosaggio analgesico⁹⁷. Va precisato che, in buona parte dei pazienti, la gestione del dolore si è ovviamente avvalsa di un trattamento multimodale con differenti classi di farmaci sopraelencati prescritte al medesimo paziente. Complessivamente l'81.8% dei pazienti ha visto trattare il sintomo dolore durante la permanenza in pronto soccorso; a differenza che nell'ambito preospedaliero, la differenza di predisposizione al trattamento del dolore non ha raggiunto una differenza statisticamente significativa in relazione all'età (over 65 75.7% Vs 84.2% nei pazienti ≤64 anni, p=NS).

Si è fatto ricorso ad una strategia di uso della diagnostica per immagini con modalità TC total body ed infusione di mdc per fase arteriosa e venosa nel 75% dei casi (pari a 222 pazienti), mentre nei restanti casi il medico in carico ha optato per valutazioni radiologiche focalizzate sui riscontri clinici.

In 147 casi è riportato nella cartella di pronto soccorso l'esecuzione di un esame "point of care ultrasound" (POCUS) da parte del medico d'emergenza ad estensione dell'esame obiettivo eseguito, prima della esecuzione della diagnostica strumentale. In 141 casi è stato eseguito l'esame secondo il protocollo extendend FAST e in ulteriori 6 casi la valutazione si è limitata al distretto addominale con l'estensione alla finestra sub-xifoidea come da protocollo FAST.

A livello toracico l'esame POCUS è risultato positivo nel 7.1% dei pazienti (5.7 % per pneumorace e nel restante 1.4% per emo-pneumotorace), mentre relativamente alle scansioni del protocollo FAST sono stati quadri di emoperitoneo nell'8.2% dei pazienti ed in un caso di emopericardio.

La gravità del bilancio lesionale medio dei pazienti arruolati, espresso mediante l'ISS, è risultato di 19 ± 13 ; 182 pazienti (61.5%) hanno riportato un valore di ISS ≥ 15 .

La permanenza media in pronto soccorso è stata di 8 ± 7 ore. Nel grafico 2 è rappresentata la distribuzione temporale. In un caso è stata eseguita una osservazione clinico-strumentale di 55 ore nel pronto soccorso prima del trasferimento in setting psichiatrico.

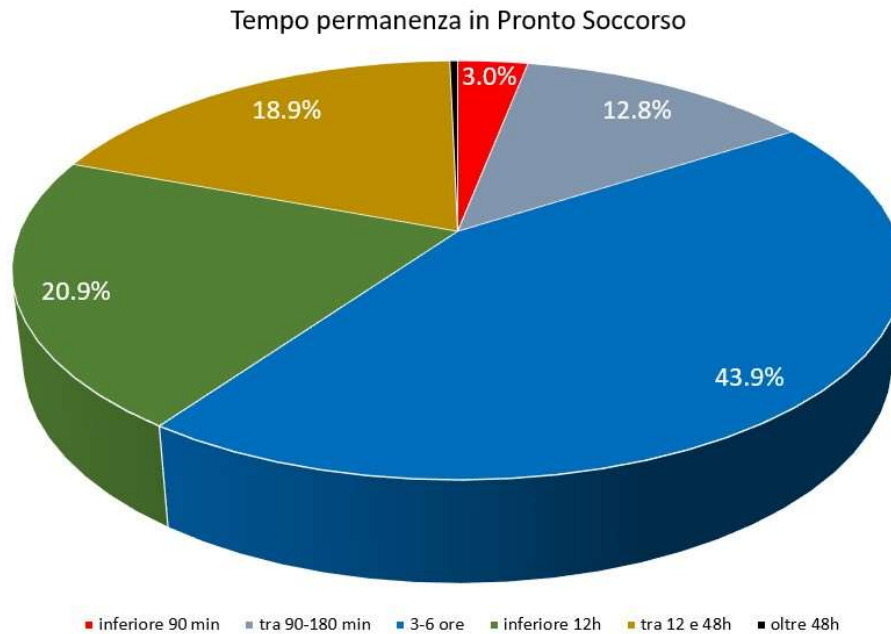


Grafico 2

E' stato eseguito un confronto tra i tempi di permanenza nei presidi HUB regionali per trauma rispetto che nel CTZ di Empoli, ma la media espressa in ore nei primi rispetto al secondo non è risultata non statisticamente significativa (6 ± 6 Vs 8 ± 7 , $p=NS$).

Conclusasi la fase di stabilizzazione ed inquadramento in Pronto Soccorso, nel 7.1% i pazienti sono stati trasferiti direttamente in sala operatoria, in un ulteriore 6.8% il paziente è stato trasferito presso l'HUB trauma per eseguire interventi chirurgici specialistici non espletabili nel CTZ ed, infine, lo 0.7% è stato trasferito presso la sede di radiologia interventistica aziendale. Complessivamente, il 14.5% dei pazienti ha richiesto una gestione invasiva in regime di emergenza per il suo trattamento prima del successivo ricovero. Il 70.3% è stato trasferito dal pronto soccorso direttamente in reparti di degenza di vario livello assistenziale: il 40.9% in un setting intensivo o sub-intensivo, il 13.8% è stato ricoverato in una degenza ordinaria, di questi l'8.1% in un setting chirurgico di varia estrazione specialistica (per interventi di stabilizzazione in urgenza differita) e nel 5.1% in area medica. Nel 15.9% dei casi il paziente è stato trasferito presso un reparto di Osservazione Breve per il controllo evolutivo. Nel 12.5% dei casi si è assistito, dopo gli accertamenti e le cure del caso alla dimissione direttamente dal Pronto Soccorso ed infine nel 2% dei casi il paziente ha rifiutato il ricovero proposto. In tabella 12 sono riassunti gli esiti della popolazione in studio.

Esito	Numerosità
Stabilizzazione invasiva in emergenza	43 (14.5%)
• Trasferimento in sala operatoria	21 (7.1%)
• Centralizzazione HUB per intervento specialistico in emergenza	20 (6.8%)
• Radiologia interventistica	2 (0.7%)
Ammessi direttamente in reparto	208 (70.3%)
• Terapia intensiva	48 (16.2%)
• Terapia sub-intensiva / HDU	73 (24.7%)
• Traumatologia	23 (7.8%)
• Urologia	1 (0.3%)
• Psichiatria	1 (0.3%)
• Osservazione Breve	47 (15.9%)
Rifiuto ricovero	6 (2.0%)
Dimessi dal PS	37 (12.5%)

Tabella 12

E' stata eseguita una prima sotto-analisi tra il gruppo di pazienti che ha riportato un bilancio lesionale più grave (ISS>15) ed i restanti pazienti inclusi nello studio; le uniche differenze statisticamente significative tra i due gruppi sono state una maggior numero di persone anziane nel gruppo con ISS>15, un più elevato valore di shock index e tempo di refill sia sulla scena che una volta giunti in pronto soccorso, una maggior somministrazione di emoderivati e acido tranexamico, la maggior frequenza di applicazione di strategie di damage control resuscitation ed un più frequente accesso a procedure chirurgiche e di radiologia interventistica in emergenza nei pazienti con bilancio lesionale più severo. In tabella 13 sono riportate le caratteristiche dei due gruppi.

	ISS <15, pz 114	ISS ≥15, pz 182	P
Età (anni)	47±19	53±21	P=0.018
Pz > 65 anni (%)	15.8%	30.8%	P=0.004
Sesso femminile (%)	22.8%	18.7%	P=NS
Estrinsecazione difficile (%)	12.3%	11.5%	P=NS
Tempo sulla scena (minuti)	24.5±11.0	27.6±13.6	P=NS
Tempo trasporto (minuti)	16.6±8.0	15.9±8.0	P=NS

Shock index sulla scena	0.6±0.1	0.7±0.3	P=0.001
Shock index pronto soccorso	0.6±0.1	0.7±0.2	P=0.006
Tempo refill sulla scena	1.7±0.6	2.1±1.1	P=0.007
Tempo refill pronto soccorso	1.6±0.6	2.0±0.9	P=0.001
Lattati in pronto soccorso	1.5±1.0	1.8±1.6	P=NS
Base Excess in pronto soccorso	0.8±2.5	-0.3±3.3	P=NS
Emoglobina (g/dL)	14.1±1.6	13.7±2.1	P=NS (p=0.08)
Ematocrito (%)	40.7±4.6	40.3±6.2	P=NS
Acido tranexamico (%)	2.6%	13.7%	P=0.006
Trasfusione emocomponenti n° (%)	0%	8.8%	P<0.001
Damage Control Resuscitation n° (%)	2.7%	24.9%	P<0.001
Int.chir. e/o rad.int. (%)	2.6%	22.0%	P<0.001
Tempo permanenza in PS (ore)	8±7	8±7	P=NS

Tabella 13

In tabella 14 e 15 sono riportati i valori relativi ai parametri coagulativi standard, al dosaggio delle piastrine e l'esito dei test viscoelastici ROTEM tra i due sottogruppi, che per ognuno dei parametri considerati, sono risultati non differenziarsi significativamente.

	ISS <15, pz114	ISS≥15, pz 182	p
Piastrine (10³ /μL)	241±57	240±67	P=NS
aPTT (sec)	27.6±4.1	27.5±5.6	P=NS
PT (sec)	12.4±5.6	12.6±2.5	P=NS
INR	1.1±0.4	1.1±0.2	P=NS
Fibrinogeno (mg/dL)	420±124	399±115	P=NS

Tabella 14

	ISS <15, pz114	ISS≥15, pz 182	p
FIBTEM a10 (mm)	11.6±4.2	11.6±4.1	P=NS
FIBTEM ML (%)	4.3±8.5	4.6±11.2	P=NS
EXTEM CT (sec)	68.5±18.8	70.4±17.8	P=NS
EXTEM a10 (mm)	52.7±9.6	53.7±7.0	P=NS
EXTEM ML (%)	6.4±5.8	6.2±8.6	P=NS
INTEM ML (%)	8.7±12.2	7.5±10.4	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	24.6%	26.4%	P=NS
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	50.9%	52.7%	P=NS

Tabella 15

È stata eseguita una analoga analisi suddividendo la popolazione in studio sulla base dell'età, in particolare considerando l'appartenenza alla popolazione geriatrica (over 65 anni). In tabella 16 sono riportati solo i parametri per cui è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa.

	Anni≤65, pz 222	Anni>65, pz 74	P
Sesso femminile (%)	16.7%	31.1%	P<0.001
Injury Severity Score	18±12	24±14	P<0.001
Pressione arteriosa sulla scena	132±26	141±34	P=0.008
Pressione arteriosa pronto soccorso	132±21	140±34	P=0.001
Tempo refill sulla scena (sec)	1.8±0.6	2.5±1.1	P=0.017
Tempo refill pronto soccorso (sec)	1.8±0.7	2.2±0.9	P=0.003
Emoglobina (g/dL)	14.2±1.7	12.9±2.1	P=0.019
Trasfusione emocomponenti (%)	2.7%	14.9%	P<0.001
Damage Control Resuscitation (%)	11.3%	29.7%	P<0.001
Int.chir. e/o rad.int. (%)	15.3%	12.2%	P=NS
Pz con AIS cranio >3 (%)	5.9%	18.9%	P=0.003
Pz con AIS Bacino e arti >3 (%)	10.4%	24.3%	P=0.014

Tabella 16

In tabella 17 e 18 sono riportati invece i profili coagulativi ai test standard e viscoelastici

	Anni ≤65, pz 222	Anni>65, pz 74	P
Piastrine (10³ /μL)	246±61	223±69	P=0.008
aPTT (sec)	27.5±5.0	27.7±5.3	P=NS
PT (sec)	12.0±1.2	14.2±6.9	P<0.001
INR	1.0±0.1	1.2±0.5	P<0.001
Fibrinogeno (mg/dL)	390±91	458±169	P<0.001

Tabella 17

	Anni ≤65, pz 222	Anni>65, pz 74	P
FIBTEM a10 (mm)	10.9±3.4	13.5±5.3	P=0.003
FIBTEM ML (%)	4.0±8.0	5.9±15.1	P<0.05
EXTEM CT (sec)	67.7±14.1	75.5±26.1	P<0.001
EXTEM a10 (mm)	52.9±7.5	54.8±9.7	P=0.004
EXTEM ML (%)	5.7±5.5	7.8±11.9	P=0.031
INTEM ML (%)	7.9±11.5	8.1±9.7	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	23.4	32.4	P=NS
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	52.3	51.4	P=NS

Tabella 18

E' stata eseguita una analisi in base al sesso dei pazienti

	♀, pz 60	♂, pz 236	P
Età (anni)	54±23	49±20	P=NS
Injury Severity Score	20±16	19±12	P=NS
Estrinsecazione difficile (%)	16.7%	10.6%	P=NS
Tempo sulla scena (minuti)	27±11	26±13	P=NS
Tempo trasporto (minuti)	16±9	16±9	P=NS
Shock index sulla scena	0.7±0.2	0.7±0.3	P=NS
Shock index pronto soccorso	0.7±0.3	0.6±0.2	P=0.003
Tempo refill sulla scena	2.0±0.9	2.0±1.0	P=NS
Tempo refill pronto soccorso	2.0±1.0	1.9±0.8	P=NS
Pressione arteriosa 118	136±29	134±28	P=NS
Pressione arteriosa in PS	130±31	135±23	P=NS
pH in pronto soccorso	7.36±0.07	7.41±0.06	P=NS
Lattati in pronto soccorso	1.8±1.2	1.7±1.5	P=NS
Base Excess in pronto soccorso	0.6±4.2	0.1±2.8	P=NS
Emoglobina (g/dL)	12.5±2.0	14.2±1.7	P<0.001
Ematocrito (%)	37.1±5.2	41.3±5.4	P<0.001
Acido tranexamico (%)	15.0%	8.0%	P=NS
Trasfusione emocomponenti n° (%)	13.3%	3.8%	P=0.005
Damage Control Resuscitation n° (%)	21.1%	15.2%	P=NS
Int.chir. e/o rad.int. (%)	13.3%	14.8%	P=NS
Tempo permanenza in PS (ore)	7±6	8±8	P=NS

Tabella 19

	♀, pz 60	♂, pz 236	P
Piastrine (10³ /μL)	254±75	237±60	P=NS
aPTT (sec)	27.9±4.1	27.4±5.3	P=NS
PT (sec)	12.3±2.1	12.6±4.0	P=NS
INR	1.1±0.2	1.1±0.3	P=NS
Fibrinogeno (mg/dL)	425±120	402±118	P=NS

Tabella 20

	♀, pz 60	♂, pz 236	P
FIBTEM a10 (mm)	13.3±4.2	11.1±4.0	P<0.001
FIBTEM ML (%)	5.3±14.4	4.3±8.9	P=NS
EXTEM CT (sec)	65.7±14.7	70.6±18.9	P=NS (p=0.061)
EXTEM a10 (mm)	56.0±8.0	52.7±8.1	P=0.006
EXTEM ML (%)	7.1±13.1	6.1±5.5	P=NS
INTEM ML (%)	8.3±12.4	7.8±10.7	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	23.3%	26.3%	P=NS
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	58.3%	50.4%	P=NS

Tabella 21

E' stata quindi eseguita una analisi comparativa nei sottogruppi che presentavano lesioni endocraniche (AIS testa >3) e a carico del bacino e arti (AIS Bacino & arti >3) di grado severo rispetto al resto della popolazione. Anche in questo caso sono state riportate nelle tabelle 22 e 23 solo le differenze statisticamente significative, mentre sono state riportate per entrambi i confronti dei parametri coagulativi agli esami standard e viscoelastici (rispettivamente tabelle 24-25 e 26-27).

	AIS testa≤3, pz 272	AIS testa>3, pz 24	p
Sesso femminile (%)	19.9%	25.0%	P=NS
Età (anni)	50±20	57±22	P=NS
Injury Severity Score	18±12	39±14	P<0.001
Glasgow Coma Scale sulla scena	15±1	12±4	P<0.001
Glasgow Coma Scale in PS	15±1	11±5	P<0.001
Tempo refill in PS (sec)	1.8±0.8	2.3±0.8	P=0.044
Tempo sulla scena (min)	26±12	33±17	P=NS(p=0.06)
Acido tranexamico (%)	8.4%	20.8%	P=0.019
Trasfusione emocomponenti (%)	4.4%	20.8%	P=0.001
Damage Control Resuscitation (%)	14.3%	33.3%	P=0.019
Int.chir. e/o rad.int. (%)	14.0%	20.8%	P=NS

Tabella 22

	AIS bacino≤3, pz 255	AIS bacino>3,pz41	P
Sesso femminile (%)	18.4%	31.4%	P<0.05
Età (anni)	49±20	56±22	P=0.037
Injury Severity Score	17±12	34±13	P<0.001
Pressione arteriosa 118	137±27	122±29	P=0.004
Pressione arteriosa in PS	136±23	123±34	P=0.002
Shock Index in PS	0.6±0.2	0.8±0.3	P=0.001
Emoglobina (g/dL)	14.0±1.8	12.9±2.3	P=0.001
Ematocrito (%)	40.8±5.5	38.2±5.7	P=0.007
Acido tranexamico (%)	8.2%	17.1%	P=0.012
Trasfusione emocomponenti (%)	3.5%	19.5%	P<0.001
Damage Control Resuscitation (%)	9.3%	58.7%	P<0.001
Int.chir. e/o rad.int. (%)	12.2%	29.3%	P=0.004
Permanenza in PS (ore)	8.3±7.3	6.3±5.9	P=NS(p=0.08)

Tabella 23

	AIS testa≤3, pz 272	AIS testa>3, pz 24	P
Piastrine (10³ /μL)	240±61	245±88	P=NS
aPTT (sec)	27.5±5	27.8±5	P=NS
PT (sec)	12.4±4	13.6±3	P=NS
INR	1.1±0.3	1.2±0.3	P=NS
Fibrinogeno (mg/dL)	408.6±115	386±156	P=NS

Tabella 24

	AIS testa≤3, pz 272	AIS testa>3, pz 24	P
FIBTEM a10 (mm)	11.6±4.0	11.7±5.3	P=NS
FIBTEM ML (%)	4.4±9.2	5.7±18.5	P=NS
EXTEM CT (sec)	69.6±18.2	70.6±17.5	P=NS
EXTEM a10 (mm)	53.3±8.1	53.9±8.3	P=NS
EXTEM ML (%)	6.1±5.6	8.2±19.4	P=NS
INTEM ML (%)	7.9±10.7	7.8±15.5	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	26.1%	20.8%	P=NS
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	50.7%	66.7%	P=NS

Tabella 25

	AIS bacino≤3, pz255	AIS bacino>3,pz41	P
Piastrine (10³ /μL)	240±61.8	245±73.5	P=NS
aPTT (sec)	27.6±5.0	27.1±5.4	P=NS
PT (sec)	12.4±3.6	13.5±3.9	P=NS
INR	1.1±0.3	1.1±0.2	P=NS
Fibrinogeno (mg/dL)	413.6±116.4	365.9±125.4	P=0.021

Tabella 26

	AIS bacino≤3, pz255	AIS bacino>3,pz41	P
FIBTEM a10 (mm)	11.7±4.1	11.1±3.8	P=NS
FIBTEM ML (%)	3.9±7.8	7.9±18.9	P=0.021
EXTEM CT (sec)	69.0±17.6	73.5±21.0	P=NS
EXTEM a10 (mm)	53.3±8.2	53.6±7.8	P=NS
EXTEM ML (%)	5.9±5.6	8.3±15.0	P=NS(p=0.08)
INTEM ML (%)	7.8±11.0	8.5±11.5	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	23.9%	36.6%	P=NS(p=0.08)
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	51.8%	53.7%	P=NS

Tabella 27

Dal confronto tra i pazienti che hanno manifestato instabilità emodinamica durante la loro gestione clinica ed i controlli è emerso che i primi erano più anziani, richiedevano un volume di cristalloidi maggiore sul territorio e, più in generale, un trattamento sulla scena più prolungato; i pazienti presentavano un profilo compatibile con coagulopatia da trauma di tipo ipocoagulante, un bilancio lesionale più grave (specificatamente una maggior rappresentazione di lesioni gravi a carico del bacino e arti inferiori), venivano sottoposti più frequentemente a trasfusioni di emocomponenti e richiedevano maggiormente una stabilizzazione chirurgica in emergenza. In tabella 28, 29 e 30 sono riportati i confronti e le significatività

	Pz ipotesi, pz 43	Controllo, pz 253	P
Sesso femminile (%)	39.5%	17.0%	P=0.001
Età (anni)	58±20	49±20	P=0.011
Injury Severity Score	30±18	17±11	P<0.001
Tempo sulla scena (min)	32±16	26±12	P=0.015
Tempo di trasporto (min)	16±8	16±8	P=NS
Tp con cristalloidi 118 (ml)	372±482	169±251	P<0.001
Tempo refill in 118 (sec)	2.9±1.4	1.8±0.7	P<0.001
Tempo refill in PS (sec)	2.7±1.0	1.7±0.7	P<0.001
Emoglobina (g/dL)	12.6±2.2	14.1±1.7	P<0.001

Ematocrito (%)	37.1±5.6	41.0±5.4	P<0.001
pH in pronto soccorso	7.36±0.09	7.41±0.06	P=0.001
Lattati in pronto soccorso	2.3±1.5	1.7±0.7	P=0.048
Base Excess in pronto soccorso	-1.6±4.0	0.4±2.8	P=0.038
Acido tranexamico (%)	30.2%	5.4%	P<0.001
Trasfusione emocomponenti (%)	27.9%	2.0%	P<0.001
Damage Control Resuscitation (%)	55.8%	9.4%	P<0.001
Int.chir. e/o rad.int. (%)	34.9%	11.1%	P<0.001
Permanenza in PS (ore)	6±6	8±7	P=NS(p=0.051)
Pz con AIS cranio >3 (%)	14.0%	7.1%	P=NS
Pz con AIS Bacino e arti >3 (%)	41.9%	9.1%	P<0.001

Tabella 28

	Pz ipotesi, pz 43	Controllo, pz 253	P
Piastrine (10³ /μL)	235±73	242±62	P=NS
aPTT (sec)	28.3±3	27.4±5	P=NS
PT (sec)	13.5±3	12.4±4	P=NS(p=0.080)
INR	1.2±0.2	1.0±0.3	P=0.047
Fibrinogeno (mg/dL)	369±122	413±117	P=0.031

Tabella 29

	Pz ipotesi, pz 43	Controllo, pz 253	P
FIBTEM a10 (mm)	11.0±3.3	11.7±4.3	P=NS
FIBTEM ML (%)	8.5±18.8	3.8±7.8	P=0.007
EXTEM CT (sec)	74.6±24.7	68.8±16.7	P=NS(p=0.050)
EXTEM a10 (mm)	51.4±8.7	53.7±8.0	P=NS(p=0.090)
EXTEM ML (%)	8.5±15.0	5.9±5.6	P=NS(p=0.051)
INTEM ML (%)	8.6±12.0	7.9±10.9	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	39.5%	23.3%	P=0.024
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	37.2%	54.5%	P=0.035

Tabella 30

Dal confronto tra i pazienti che hanno necessitato di stabilizzazione chirurgica e/o interventi di radiologia interventistica in emergenza ed i controlli, è emerso che i primi

presentavano sia sulla scena che in pronto soccorso una maggiore instabilità emodinamica, da cui deriva un maggior ricorso a trasfusione di emocomponenti e un maggior quantitativo di fluidi somministrati; ovviamente presentavano un bilancio lesionale più grave (in particolare a livello del bacino e degli arti). Non emerge però un aumento statisticamente significativo di coagulopatia né agli esami viscoelastici né ai test coagulativi standard. Nelle tabelle 31-32 sono riportati i valori medi +DS e le significatività

	Int.chir. e/o rad.int, pz 43 Controllo, pz 253		p
Sesso femminile (%)	18.6%	20.6%	P=NS
Età (anni)	46±21	51±20	P=NS
Injury Severity Score	30±14	17±12	P<0.001
Tempo sulla scena (min)	30±17	26±12	P=NS (p=0.090)
Tempo di trasporto (min)	16±8	16±8	P=NS
Tp con cristalloidi 118 (ml)	412±469	169±264	P<0.001
Tempo refill in 118 (sec)	2.4±1.7	1.9±0.8	P=0.025
Tempo refill in PS (sec)	2.3±1.2	1.8±0.7	P=0.015
Shock Index in 118 (sec)	0.8±0.3	0.7±0.2	P<0.001
Shock Index in PS (sec)	0.8±0.3	0.6±0.2	P=0.003
Pressione art. sis. in 118	118±31	137±27	P<0.001
Pressione art. sis. in PS	127±27	135±25	P=0.039
Emoglobina (g/dL)	13.4±2.3	14.0±1.8	P=NS (p=0.059)
Ematocrito (%)	39.1±5.6	40.7±5.6	P=NS (p=0.090)
pH in pronto soccorso	7.38±0.08	7.40±0.06	P=NS
Lattati in pronto soccorso	2.1±1.1	1.6±1.5	P=NS
Base Excess in pronto soccorso	-0.1±3.3	0.2±3.0	P=NS
Acido tranexamico (%)	25.6%	6.7%	P<0.001
Trasfusione emocomponenti (%)	14.0%	4.3%	P=0.012
Damage Control Resuscitation (%)	34.9%	12.6%	P<0.001
Permanenza in PS (ore)	7±9	8±7	P=NS
Pz con AIS cranio >3 (%)	11.6%	7.5%	P=NS
Pz con AIS Bacino e arti >3 (%)	27.9%	11.6%	P=0.004

Tabella 31

	Int.chir. e/o rad.int, pz 43	Controllo, pz 253	P
Piastrine (10³ /μL)	255 \pm 70	238 \pm 62	P=NS(p=0.096)
aPTT (sec)	27.9 \pm 8.7	27.5 \pm 4.1	P=NS
PT (sec)	12.7 \pm 2.2	12.5 \pm 3.9	P=NS
INR	1.1 \pm 0.2	1.1 \pm 0.3	P=NS
Fibrinogeno (mg/dL)	350 \pm 122	417 \pm 115	P<0.001

Tabella 32

	Int.chir. e/o rad.int, pz 43	Controllo, pz 253	P
FIBTEM a10 (mm)	10.2 \pm 4.1	11.8 \pm 4.1	P=0.020
FIBTEM ML (%)	8.8 \pm 19.3	3.8 \pm 7.8	P=0.005
EXTEM CT (sec)	73.5 \pm 24.3	69.0 \pm 16.9	P=NS
EXTEM a10 (mm)	51.0 \pm 9.1	53.8 \pm 7.9	P=0.041
EXTEM ML (%)	8.6 \pm 16.2	5.9 \pm 5.2	P=NS(p=0.050)
INTEM ML (%)	9.0 \pm 13.4	7.8 \pm 10.7	P=NS
Profilo ipocoagulante (%)	34.9%	24.1%	P=NS
Profilo shutdown fibrinolisi (%)	41.9%	53.8%	P=NS

Tabella 33

E' stato poi eseguito un confronto tra i pazienti che hanno presentato i due pattern patologici di alterata coagulazione (ipocoagulante e shutdown della fibrinolisi) e una popolazione di controllo. Al fine di eliminare eventuali fattori confondenti di origine iatrogena, relativamente al primo sono stati esclusi i pazienti che assumevano cronicamente farmaci anticoagulanti (complessivamente 9 pazienti nel gruppo con ipocoagulabilità confermata dai test standard e viscoelastici e 3 pazienti nel gruppo di controllo). Risultati riportati rispettivamente in tabella 34 e 35

	Profilo ipocoagulante pz 67	Controllo pz 217	P
Sesso femminile (%)	19.4%	20.7%	P=NS
Età (anni)	46 \pm 22	50 \pm 19	P=NS
Injury Severity Score	21 \pm 14	18 \pm 12	P=0.030
Pressione arteriosa in 118	130 \pm 28	136 \pm 28	P=NS
Shock Index in 118	0.7 \pm 0.3	0.7 \pm 0.2	P=NS

Pressione arteriosa in PS	129±25	136±24	P=0.045
Shock Index in PS	0.7±0.3	0.6±0.2	P=0.026
pH in pronto soccorso	7.38±0.08	7.40±0.06	P=NS
Lattati in pronto soccorso	2.1±1.1	1.6±1.5	P=NS
Base Excess in pronto soccorso	-0.1±3.3	0.2±3.0	P=NS
Tempo scena (min)	29±11	26±13	P=NS
Estrinsecazione difficile (%)	15.8%	10.5%	P=NS
Acido tranexamico (%)	14.9%	7.4%	P=0.018
Trasfusione emocomponenti (%)	13.4%	2.8%	P=0.001
Damage Control Resuscitation (%)	24.2%	11.5%	P=0.010
Int.chir. e/o rad.int. (%)	20.9%	12.4%	P=NS(p=0.080)
Pz con AIS cranio >3 (%)	6.0%	7.8%	P=NS
Pz con AIS Bacino e arti >3 (%)	16.0%	12.4%	P=NS

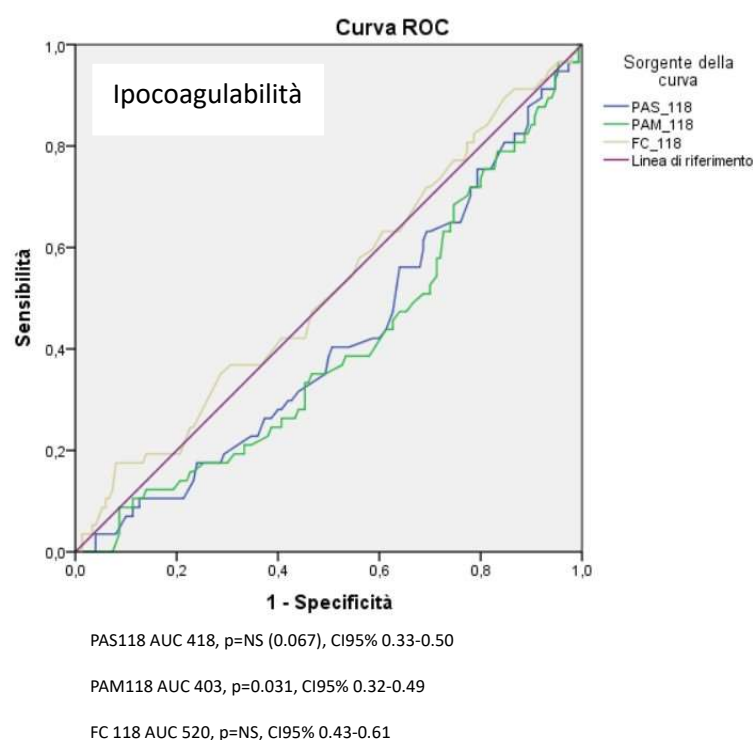
Tabella 34

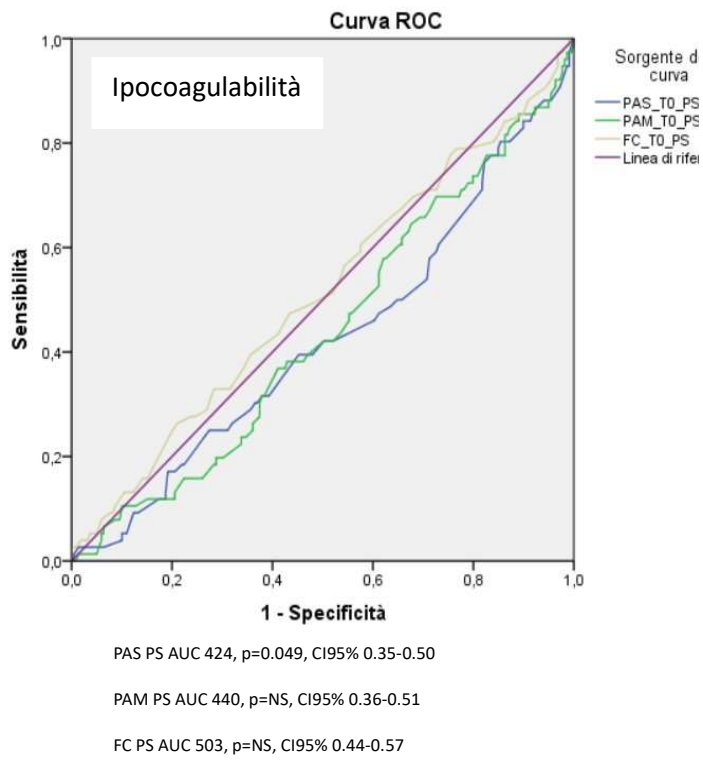
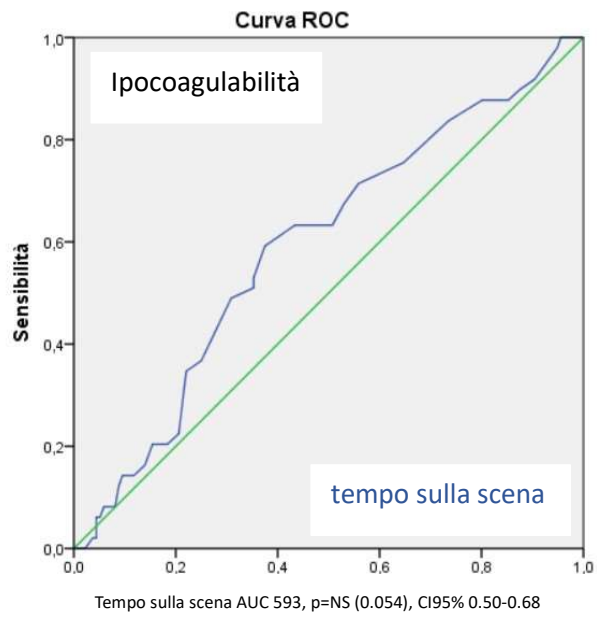
	Shutdown fibrinolisi pz 151	Controllo pz 143	P
Sesso femminile (%)	22.7%	17.6%	P=NS
Età (anni)	51±22	49±21	P=NS
Injury Severity Score	19±13	20±13	P=NS
Pressione arteriosa in 118	137±28	131±28	P=NS
Shock Index in 118	0.6±0.2	0.7±0.3	P=NS
Pressione arteriosa in PS	135±24	133±25	P=NS
Shock Index in PS	0.6±0.2	0.6±0.2	P=NS
pH in pronto soccorso	7.40±0.06	7.38±0.07	P=NS
Lattati in pronto soccorso	1.7±1.3	1.7±1.5	P=NS
Base Excess in pronto soccorso	-0.2±3.2	0.5±2.8	P=NS
Tempo scena (min)	25±13	28±13	P=NS
Tempo trasporto	16±8	16±8	P=NS

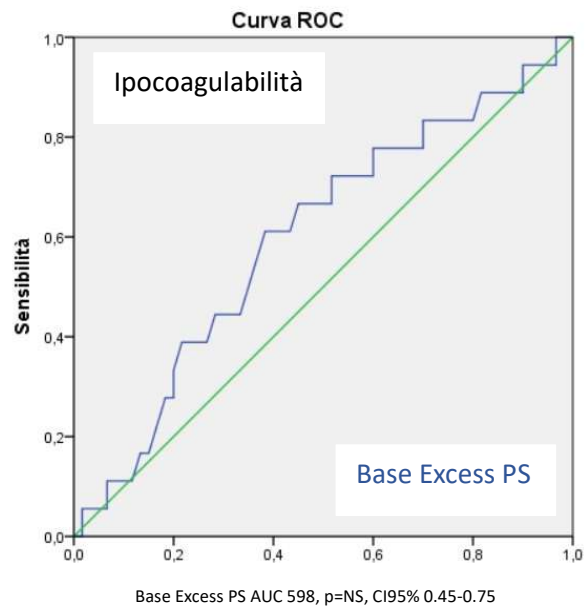
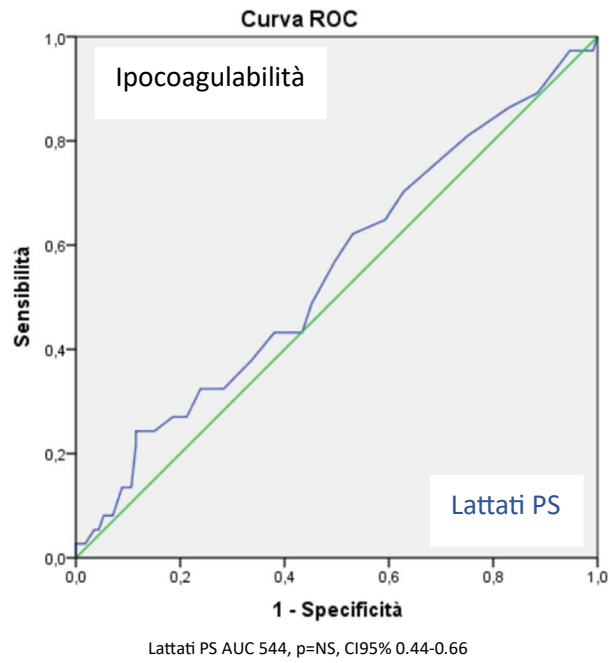
Estrinsecazione difficile (%)	10.4%	13.4%	P=NS
Acido tranexamico (%)	9.7%	9.2%	P=NS
Trasfusione emocomponenti (%)	3.2%	8.5%	P=NS (p=0.055)
Damage Control Resuscitation (%)	7.0%	9.4%	P=NS
Int.chir. e/o rad.int. (%)	11.7%	17.6%	P=NS
Pz con AIS cranio >3 (%)	10.4%	5.6%	P=NS
Pz con AIS Bacino e arti >3 (%)	14.3%	13.4%	P=NS

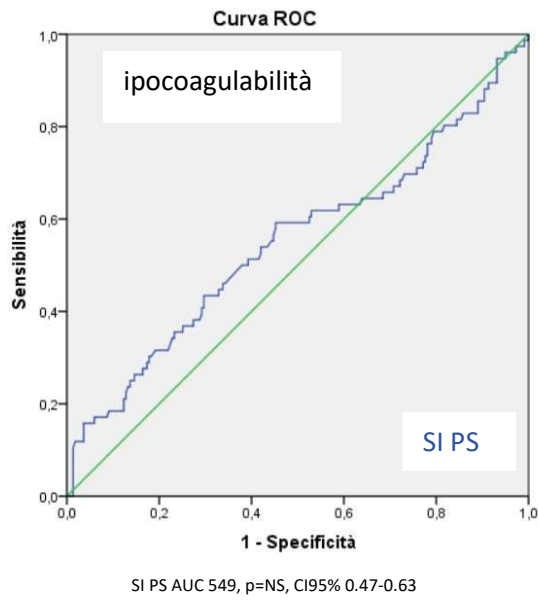
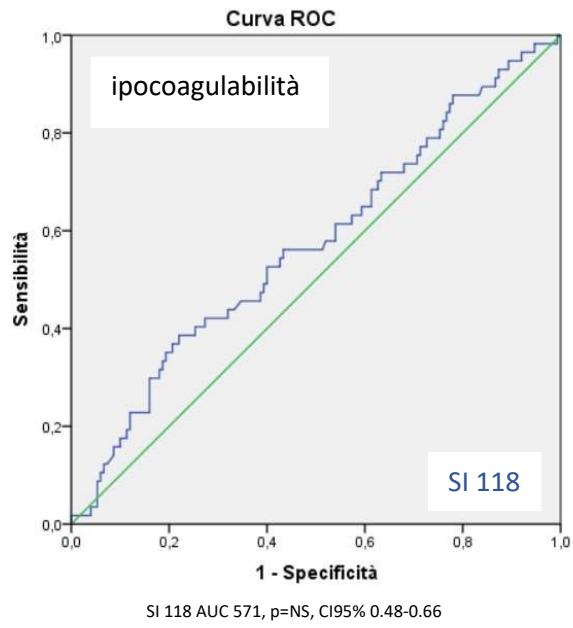
Tabella 35

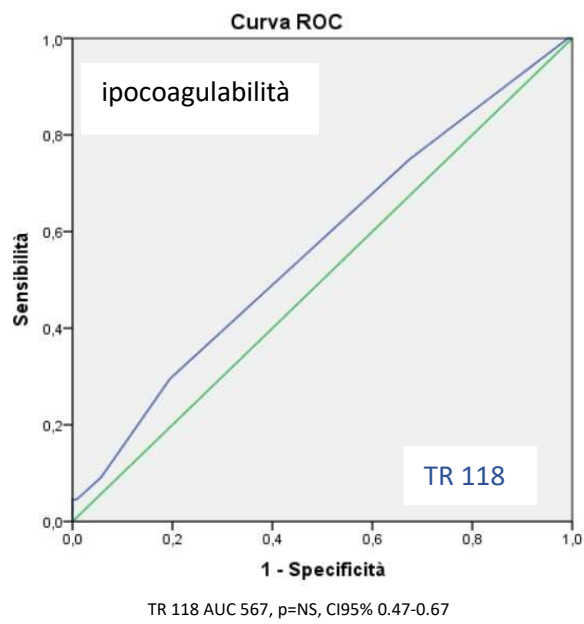
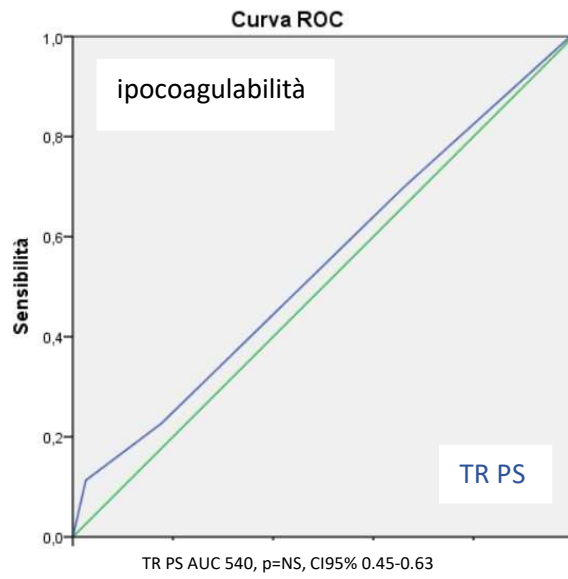
Sono state eseguite alcune analisi sulla capacità di alcuni parametri vitali e bioumorali point of care di predire le alterazioni della coagulazione trauma-correlate sia in senso di ipocoagulabilità che di shutdown della fibrinolisi. A tal fine sono state costruite delle curve Receiver Operating Characteristics (ROC) per pressione sistolica e media, lo shock index e il tempo di refill sia sulla scena che in pronto soccorso, ed infine i valori emogas analitici (pH, lattati e base excess) in PS; sono esclusi i dati dell'EGA sulla scena per l'esigua numerosità di esami disponibili. Di tutti i parametri analizzati, le Area Under Curve (AUC) non sono risultate particolarmente accurate per predire né il pattern ipocoagulante né lo shutdown della fibrinolisi.

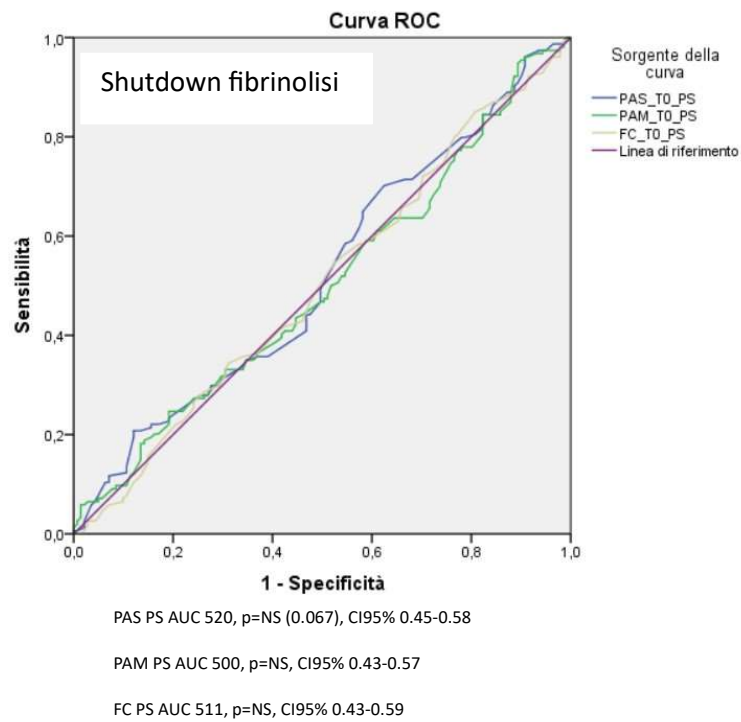
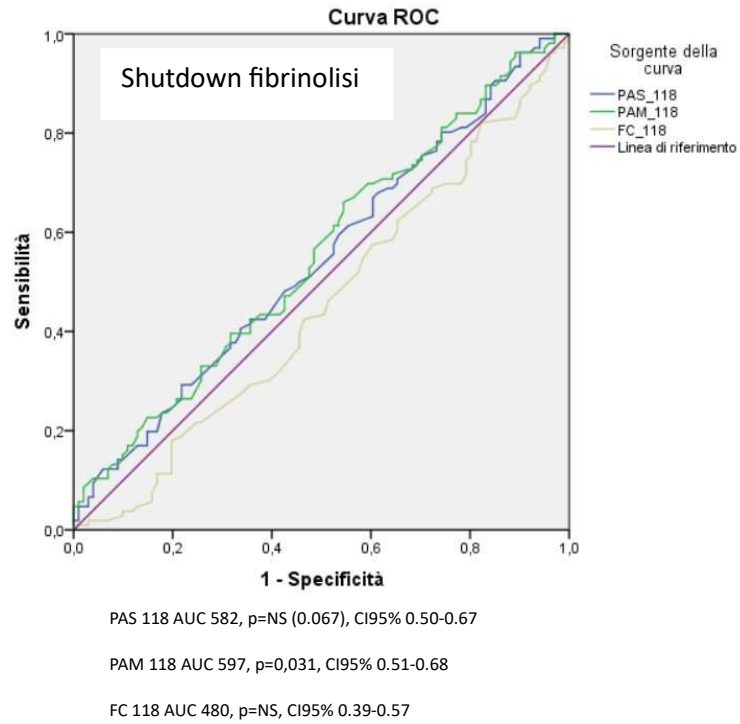


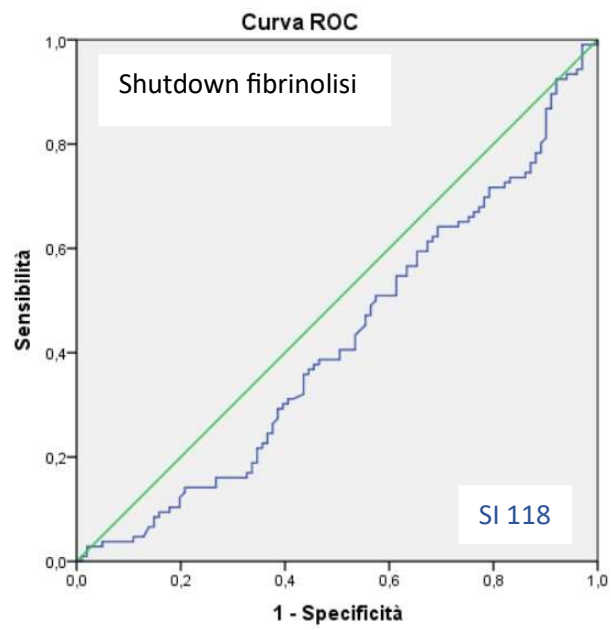




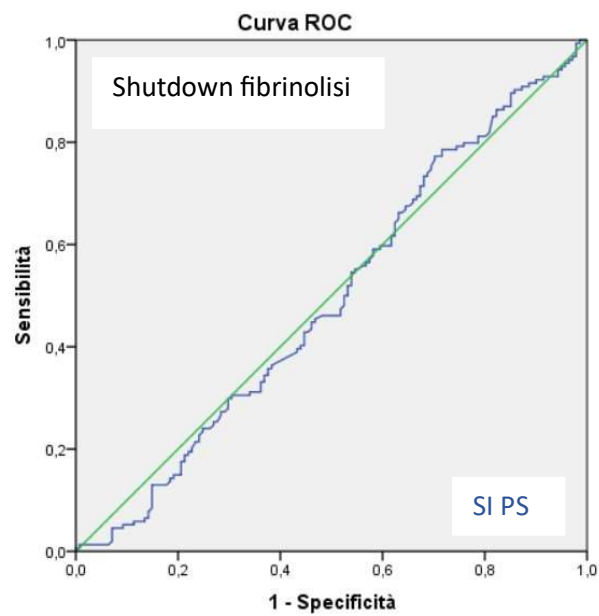




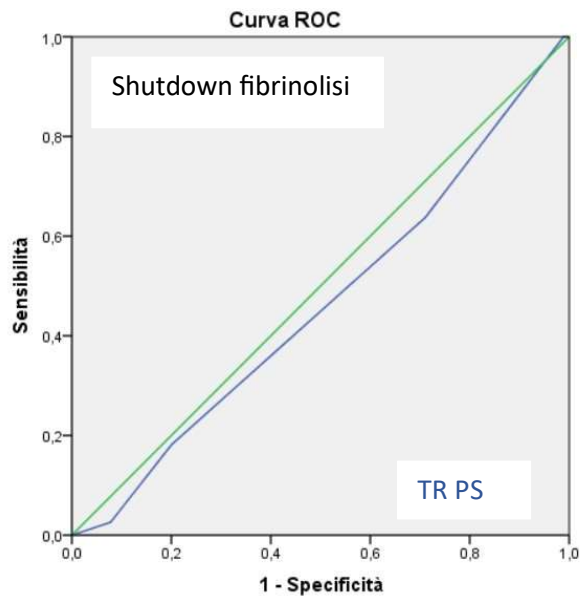
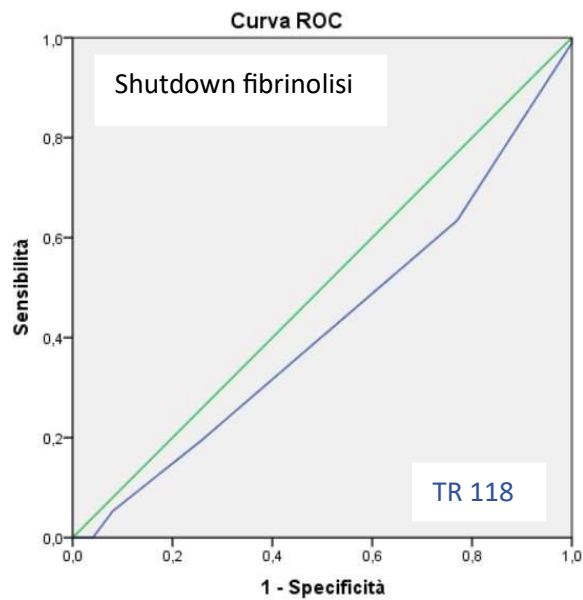


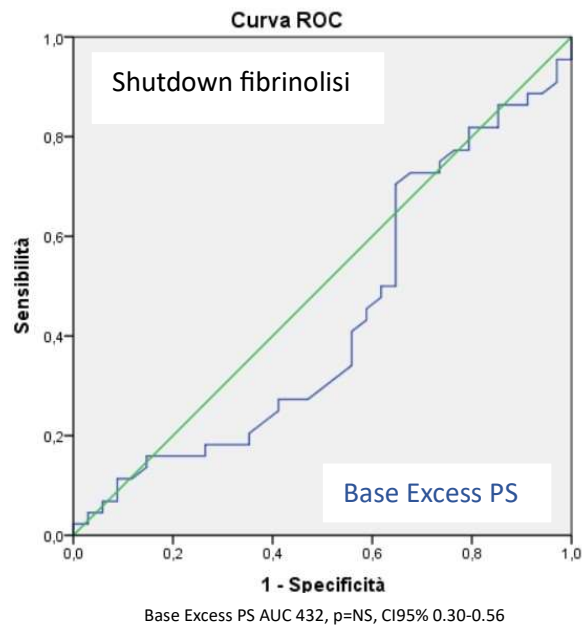
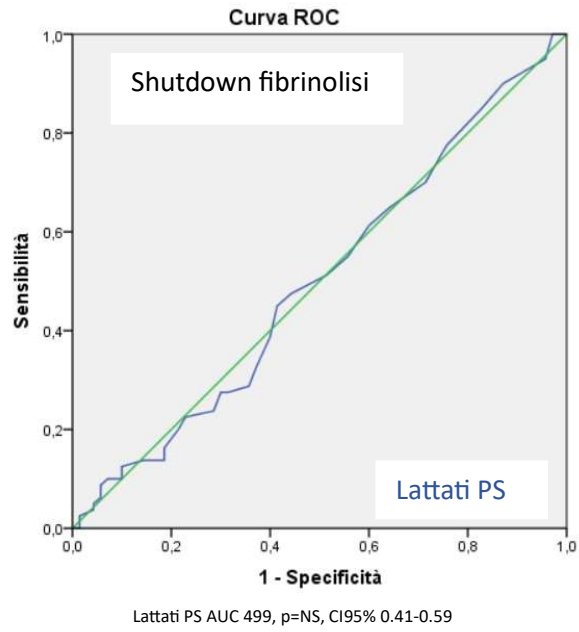


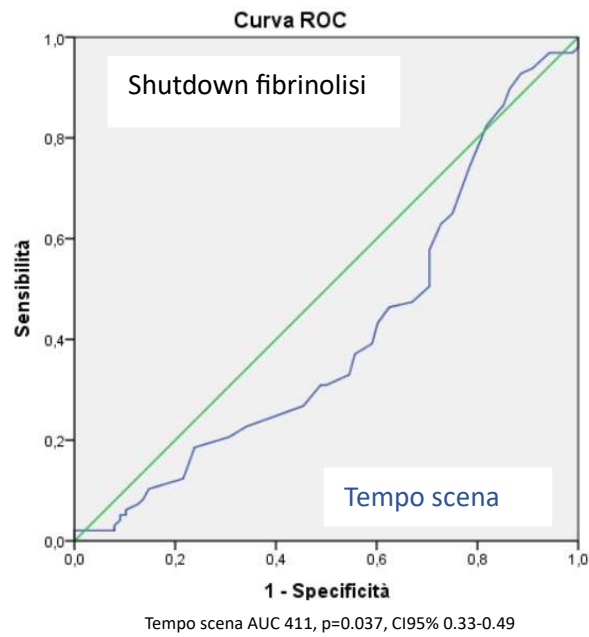
SI 118 AUC 420, $p=0.046$, CI95% 0.34-0.50



SI PS AUC 496, $p=NS$, CI95% 0.43-0.56

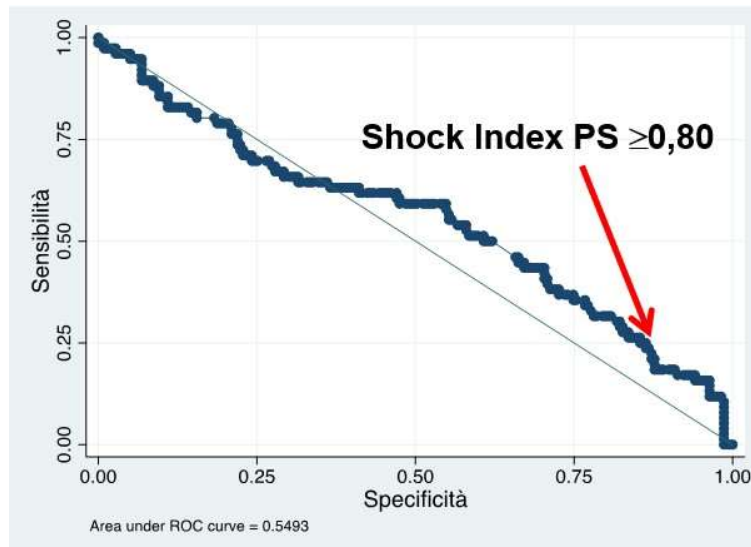






Sulla base delle curve ROC è stato identificato, per lo shock index sulla scena e in pronto soccorso, il cut-off che ottenesse un valore di specificità almeno dell'85%, corrispondente per entrambi ad un valore di shock index ≥ 0.8 .





E' stata eseguita una analisi univariata con il modello per blocchi per i principali parametri vitali e bioumorali ottenibili dal personale sanitario sulla scena che nelle prime fasi di assistenza in ospedale. Tabella 36 e 37

Profilo ipocoagulante	Analisi univariata		
	OR	CI95%	P
Sesso	0.920	0.462 - 1.037	P=NS (p=0.813)
Età	0.989	0.975 - 1.003	P=NS (p=0.114)
Injury Severity Score	1.016	0.995 - 1.037	P=NS (p=0.141)
Pressione arteriosa sulla scena	0.992	0.981 - 1.004	P=NS (p=0.189)
Pres.art.media sulla scena	0.986	0.970 - 1.002	P=NS (p=0.097)
Frequenza cardiaca sulla scena	1.005	0.987 - 1.022	P=NS (p=0.600)
Shock Index ≥ 0.8 sulla scena	2.103	1.048 - 4.220	P=0.037
Tempo sulla scena	1.012	0.987 - 1.038	P=NS (p=0.355)
Pressione arteriosa in pronto soccorso	0.988	0.977 - 1.000	P=0.046
Pres.art.media in pronto soccorso	0.986	0.970 - 1.002	P=NS (p=0.096)
Frequenza cardiaca in pronto soccorso	1.008	0.991 - 1.024	P=NS (p=0.366)
Shock Index ≥ 0.8 in pronto soccorso	1.815	0.974 - 3.386	P=NS (p=0.061)
pH in pronto soccorso	0.374	0.001 - 126.992	P=NS (p=0.374)
Lattati in pronto soccorso	1.146	0.904 - 1.453	P=NS (p=0.259)
Base Excess in pronto soccorso	1.108	0.918 - 1.338	P=NS (p=0.286)

Tabella 36

Profilo shutdown fibrinolisi	Analisi univariata		
	OR	CI95%	P
Sesso	1.375	0.776 - 2.442	P=NS (p=0.275)
Età	1.004	0.993 - 1.016	P=NS (p=0.476)
Injury Severity Score	0.994	0.977 - 1.012	P=NS (p=0.522)
Pressione arteriosa sulla scena	1.008	0.998 - 1.018	P=NS (p=0.136)
Pres.art.media sulla scena	1.013	0.998 - 1.027	P=NS (p=0.080)
Frequenza cardiaca sulla scena	0.989	0.975 - 1.004	P=NS (p=0.146)
Shock Index \geq 0.8 sulla scena	0.498	0.253 - 0.980	P=0.044
Tempo sulla scena	0.979	0.956 - 1.003	P=NS (p=0.081)
Pressione arteriosa in pronto soccorso	1.004	0.995 - 1.013	P=NS (p=0.389)
Pres.art.media in pronto soccorso	1.004	0.990 - 1.017	P=NS (p=0.594)
Frequenza cardiaca in pronto soccorso	0.999	0.986 - 1.013	P=NS (p=0.889)
Shock Index \geq 0.8 in pronto soccorso	0.821	0.459 - 1.470	P=NS (p=0.507)
pH in pronto soccorso	1.653	0.011 - 258.736	P=NS (p=0.845)
Lattati in pronto soccorso	0.981	0.784 - 1.227	P=NS (p=0.867)
Base Excess in pronto soccorso	0.929	0.918 - 1.082	P=NS (p=0.345)

Tabella 37

A completamento è stata eseguita la analisi multivariata con modello tipo backward stepwise regression corretti per età, sesso ed ISS, dei pazienti con profilo ipocoagulante e con shutdown fibrinolisi.

Per la prima tipologia di alterazione coagulativa è emerso, per i pazienti che sulla scena presentavano un valore di shock index \geq 0.8, un rischio due volte maggiore di sviluppare una alterazione della coagulazione di tipo ipocoagulante (OR 2.183, CI 95% 1.084 – 4.400, p=0.029).

Per i pazienti con pattern di shutdown della fibrinolisi è emersa una associazione con il tempo sulla scena senza però raggiungere un livello di significatività statistica (OR 0.980, CI 95% 0.956 - 1.003, p=NS (p=0.092)).

Discussione

Il trauma, nella sua eterogeneità di meccanismi lesivi, risulta essere una patologia trasversale tra le varie fasce di età. Nella nostra casistica ha interessato prevalentemente soggetti con poche comorbidità (eccettuata forse l'ipertensione arteriosa) e senza, pertanto, significative terapie farmacologiche in cronico. Gli eventi connessi alla traumatologia stradale sono risultati prevalenti nella nostra casistica e, da una successiva sottoanalisi dedicata, in oltre il 10% associata a condizioni di esotossicosi. Questo dato risulta purtroppo in linea con altri già riportati in letteratura⁹⁸⁻¹⁰⁰.

La durata media degli interventi in extraospedaliero è risultata di minore entità rispetto a quanto riportato in altri lavori sia italiani¹⁰¹ che internazionali basati su un sistema preospedaliero incentrato su figure sanitarie e mediche in particolare, come il sistema francese¹⁰² o tedesco¹⁰³. Rispetto al lavoro presentato su JAMA¹⁰² nel 2019, la popolazione arruolata in questo studio presentava valori di ISS lievemente superiore ma con un tasso di instabilità emodinamica lievemente più contenuto rispetto alla casistica francese.

Pur essendo stato eseguito a durante il periodo pandemico, la prevalenza di infezioni da SARS COV 2 è risultata estremamente contenuta (meno del 6% dei pazienti arruolati) e peraltro non associata a quadri conclamati di patologia ma alla mera positività al test di screening; questo dato può giustificare l'assoluta marginalità dell'agente patogeno sul profilo coagulativo espresso dai pazienti arruolati. A completamento, per i noti effetti protrombotici^{104,105} del virus, è stata valutata la distribuzione dei pazienti positivi al SARS COV2 tra il sottogruppo che esprimeva una tendenza allo shutdown della fibrinolisi ed il gruppo di controllo, senza che emergesse una differenza statisticamente significativa (4.5% VS 6.5%, p=NS).

A latere dello studio è stata valutata la gestione della terapia del dolore, con la conferma di quanto riportato in letteratura, ovvero di una oligoanalgesia nei pazienti traumatizzati. Se, rispetto ai dati¹⁰⁶ presentati oltre 30 anni fa, si può dire in parte superata nel contesto ospedaliero (grazie anche ai molteplici richiami¹⁰⁷ ed interventi di sensibilizzazione da parte sia delle principali società scientifiche di settore come SIMEU) risulta ancora carente nel contesto preospedaliero, con maggior disattenzione per la porzione geriatrica¹⁰⁸ della popolazione. Il dato risulta peraltro in linea con quanto già riportato in letteratura, sia relativamente al contesto nazionale¹⁰⁹⁻¹¹⁰ che internazionale¹¹¹⁻¹¹². Oltre che dal punto di vista etico e di soddisfazione del paziente traumatizzato, un adeguato controllo del dolore è in grado di ridurre la risposta allo

stress¹¹³ del paziente con miglioramento del consumo d'ossigeno, riduzione del rilascio delle prostaglandine e, più in generale, sull'intensità di attivazione dell'infiammazione¹¹⁴, contribuendo a modulare il rilascio di catecolamine con una conseguente mitigazione di uno degli elementi riconosciuti per amplificare il danno endoteliale⁸¹ alla base della coagulopatia stessa e, più in generale, per ottenere un significativo impatto in termine di morbilità (sia in acuto che in termine di minor sviluppo di sindrome da stress post traumatico) che di mortalità¹¹⁵. Risulta pertanto necessario porre l'attenzione sulla rilevanza della gestione del dolore nel setting preospedaliero mediante magari la estensione di linee guida nazionali dedicate, sulla falsariga di quanto proposto in altre nazioni¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Il ricorso alla diagnostica strumentale applicata si è ispirata alle raccomandazioni delle linee guida internazionali^{19,71,119} e alle evidenze^{120,122} a disposizione, pur non presentando un protocollo codificato a livello del centro trauma zonale. In circa un quarto dei casi il team sanitario coinvolto nella gestione del caso clinico ha optato viceversa per un uso più restrittivo e mirato della metodica tomografica sulla base di riscontri patologici emersi ad un approccio integrato^{123,124} clinico e strumentale bedside e biumorale. Rispetto alle obiezioni rivolte in passato, se da un lato la riprogettazione degli spazi nei dipartimenti di emergenza ha portato ad avere nella prossimità¹²⁵ della shock room la collocazione delle TC, l'evoluzione tecnologica³³ ha contingentato i tempi di esecuzione degli esami, dall'altro rimane ancora aperta la problematica di radioprotezione a seguito di un netto incremento^{126,127} dell'esposizione a radiazione ionizzanti con un approccio più liberale alla metodica.

La tipologia dei traumi è stata prevalentemente non penetrante e multidistrettuale. Il valore medio di gravità espresso mediante l'ISS è risultato elevato, anche alla luce del fatto che oltre il 60% dei pazienti ha presentato un valore di ISS >15 (valore internazionalmente riconosciuto come descrittivo di un bilancio lesionale di grado severo). La gravità del bilancio medio lesionale riportato è attestato anche dalla percentuale di pazienti che ha richiesto una stabilizzazione chirurgica e/o mediante radiologia interventistica in emergenza in oltre il 14% dei casi e comunque un ricovero in setting intensivo nel 16% o sub-intensivo nel 24%.

E' stata eseguita una analisi sul tempo di permanenza medio in pronto soccorso dei pazienti arruolati nello studio tra il centro trauma di zona e i presidi HUB, con una differenza che però non ha raggiunto la significatività statistica; sono stati considerati per l'analisi solo i tempi di permanenza dei pazienti che dal territorio sono stati direttamente centralizzati presso l'HUB dal territorio e non dei trasferimenti secondari, che sono invece stati indirizzati direttamente ad un percorso chirurgico specialistico.

Questo studio è uno dei pochi¹²⁸ in cui il campione è stato prelevato direttamente sulla scena prima della somministrazione di eventuale terapia, andando di fatto ad annullare le cause iatrogene di eventuali alterazioni della coagulazione. I risultati emersi hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti ha riportato una alterazione patologica della coagulazione a seguito dell'evento traumatico: di questi il 26% in senso ipocoagulante e, addirittura, il 52% in senso marcatamente protrombotico. Questi dati appaiono quindi di particolare rilevanza clinica in quanto predittivi riguardo il probabile stato coagulativo dei pazienti traumatizzati nel setting preospedaliero ove, altrimenti, questo dato non può essere al momento direttamente misurato.

Le alterazioni in senso ipocoagulante riscontrate nello studio appaiono da attribuirsi al danno endoteliale diretto, alla ipoperfusione e, più in generale, alla instabilità emodinamica. Questi attori sembrano quindi in grado di generare una perdita dell'omeostasi tra sistemi procoagulanti e anticoagulanti.

I test standard della coagulazione hanno evidenziato solo per il PT un prolungamento in quasi la metà della popolazione arruolata. Il dato è coerente con il fatto che il PT risulta essere il primo dei test coagulativi a modificarsi a seguito di un insulto patologico. Il PT offre una valutazione della via estrinseca della cascata coagulativa ed è incluso nei criteri di definizione della *early trauma induced coagulopathy*, che si è dimostrata svilupparsi anche indipendentemente dalla componente iatrogena, e correla molto bene con la stratificazione prognostica dei pazienti traumatizzati¹²⁹. In letteratura sono riportati valori sostanzialmente sovrapponibili a quelli riscontrati nella nostra popolazione per PT e aPTT^{129,130}. Il limite principale di questi test è che, oltre a richiedere dai 30 ai 60 minuti di tempo per l'esecuzione, fotografano solamente la fase iniziale della formazione del coagulo, escludendo il contributo cellulare e poco offrendo sulla valutazione degli effetti pro-trombotici e sulla attività iperfibrinolitica¹³¹. Il PT, in particolare, ha mostrato di essere precoce nella sua variazione a seguito di traumi maggiori, di correlare con la gravità del trauma espresso in ISS e di essere un fattore predittivo indipendente di mortalità per i pazienti traumatizzati. I dati¹³² offerti dal registro tedesco dei traumi hanno mostrato come la somministrazione di cristalloidi induce in particolare una diluizione del VII fattore con un netto aumento del PT e un peggioramento dell'outcome generale; pertanto, il loro uso dovrebbe essere limitato¹³³.

A tal fine, risulta recepito dal sistema preospedaliero un approccio tendenzialmente restrittivo dei fluidi, in accordo con le più recenti evidenze scientifiche^{19,29,71} (oltre il 75% è stato trattato con meno di 500ml di cristalloidi durante la gestione preospedaliera, comprensivi dei volumi usati per eventuali diluizioni di farmaci).

Risulta viceversa marginale la somministrazione nel setting preospedaliero della terapia con acido tranexamico; il dato va in parte contestualizzato dal fatto che, al momento dello studio, non ne era protocollato l'uso per i mezzi infermieristici.

Le sotto-analisi generate hanno dimostrato come la gravità del bilancio lesionale non comportasse automaticamente un incremento dell'incidenza della coagulopatia da trauma, soprattutto in senso ipocoagulante. Questo dato potrebbe trovare giustificazione dal fatto che il danno endoteliale sottostante è sicuramente il *primum movens* dell'alterazione della coagulazione ma, come emerso dal filone di studi^{80,81,82} sulla Shock Induce Endoteliopathy (SHINE) degli ultimi anni, esistono molteplici fenotipi di SHINE, fortemente influenzati dal substrato genetico del soggetto coinvolto nell'evento traumatico. Questo potrebbe essere alla base della eterogeneità della risposta all'insulto riportato. La popolazione geriatrica ha palesato una tendenza a riportare un bilancio lesionale maggiore in termini di ISS, sia per l'involutione dell'apparato muscolo-scheletrico da correlare con l'età, sia, forse, per uno scadimento della capacità di reazione con un degradamento delle capacità di attutire l'impatto e dissipare l'energia cinetica trasferita sul corpo. I pazienti appartenenti a questo gruppo hanno manifestato una maggiore incidenza di coagulopatia, valori più bassi di emoglobina ed ematocrito (probabilmente almeno in parte preesistenti e da non correlare con l'evento traumatico), una tendenza ad essere maggiormente sottoposti a trasfusioni, ma non ad essere sottoposti ad interventi chirurgici e di radiologia interventistica in emergenza al fine della stabilizzazione (pur a fronte di valori di ISS maggiori del gruppo di controllo); è emersa, infine, una maggiore incidenza di lesioni severe in termini di ISS a livello del distretto cranico e del bacino e arti.

Rispetto a quanto riportato in letteratura¹³⁴⁻¹³⁸, nella nostra casistica non è stato possibile dimostrare come lesioni di grado severo a livello dei due distretti correlassero con una predisposizione a sviluppare una alterazione della coagulazione in senso ipocoagulante. Si può osservare come, la presenza di lesioni gravi a questi due distretti, più facilmente si associavano a lesioni di analoga entità a carico di altri, mostrando valori di ISS estremamente elevati per entrambi i sottogruppi. Pertanto, mentre per le lesioni del bacino il ricorso al maggior uso di emoderivati e terapie antifibrinolitiche può essere giustificato anche solo dalla lesione sottostante, per quelle endocraniche l'incremento di questi trattamenti rispetto al gruppo di controllo andrebbe ricercato in lesioni terze, riconducibili al bilancio lesionale complessivo. Nella nostra casistica, i pazienti con la presenza di lesioni di grave entità a livello del bacino, ma non quelle encefaliche, venivano più facilmente dei controlli indirizzati a gestione chirurgica e/o di radiologia interventistica. Le lesioni a carico del distretto

del bacino e degli arti hanno manifestato un maggiore impatto emodinamico rispetto ai controlli.

E' stata eseguita una ulteriore analisi considerando l'aspetto dell'ipotensione (considerando quei pazienti che, tra la gestione preospedaliera e quella in pronto soccorso, avessero presentato uno o più episodi di riduzione della pressione sistolica inferiore a 100mmHg): questo gruppo ha manifestato un ISS significativamente più elevato, con necessità di tempi di intervento più protratti durante la fase preospedaliera con la somministrazione di volumi maggiori di fluidoterapia. Questo gruppo di pazienti ha manifestato peraltro segni di ipoperfusione, ha necessitato più frequentemente della somministrazione di emoderivati e acido tranexamico ed ha avuto un maggior tasso di accesso a chirurgia e altre forme di stabilizzazione invasiva in emergenza. Questo sottogruppo ha quindi presentato un tasso maggiore di coagulopatia ipocoagulante e, di converso, una riduzione della espressione di pattern compatibile con shutdown della fibrinolisi. Il dato risulta in accordo con i riscontri in letteratura che segnalavano come simili alterazioni fossero indotte dalla ipotensione stessa^{80-82,85,86}

Considerando invece la popolazione che ha necessitato di interventi chirurgici e/o di radiologia interventistica, è stata caratterizzata da una maggior prevalenza di instabilità emodinamica ed un incremento del ricorso agli emoderivati, ma non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di alterazioni patologiche della coagulazione.

Infine, andando specificatamente ad analizzare i due gruppi di pazienti che hanno presentato alterazioni patologiche del profilo coagulativo, si è visto che i pazienti con pattern ipocoagulante hanno mostrato dei valori di pressione ridotti rispetto ai controlli ed una prolungata gestione sul territorio. Questo aspetto si presta ad una considerazione ambivalente in quanto, se è sicuramente condivisibile la necessità di contingentare gli interventi ed i tempi al fine di far giungere più precocemente e nelle migliori condizioni possibili il paziente al presidio ospedaliero, dall'altro può sottendere una compromissione clinica o uno scenario più complesso che ha costretto il personale del sistema preospedaliero a tempi più protratti sulla scena. Relativamente ai pazienti con shutdown della fibrinolisi non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa, con solo una tendenza ad un profilo emodinamico più stabile, minori tempi di permanenza sulla scena ed un minor ricorso agli emoderivati rispetto al gruppo di controllo (solo relativamente a quest'ultimo aspetto, è stata l'ambita la soglia di significatività).

E' stato scelto di preferire lo shock index rispetto ai valori pressori perché, rispetto a questi ultimi, è noto avere maggiore sensibilità e specificità soprattutto verso le forme

criptogeniche di instabilità emodinamica^{139,140}. Questo valore si basa sul rapporto tra frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistolica, con un valore patologico maggiore di 0.7. Dal suo sviluppo¹⁴¹ nel 1967 è stata progressivamente dimostrata la sua capacità di identificare precocemente i pazienti con instabilità emodinamica¹⁴⁰, con necessità¹⁴² di utilizzare emocomponenti, fluidi e vasopressori, e con la necessità di attivazione^{143,144} di protocolli di trasfusione massiva nel paziente traumatizzato. Ha inoltre mostrato la capacità di stratificazione prognostica in termini di mortalità¹⁴⁵.

Nel nostro studio lo shock index è risultato per valori ≥ 0.8 di predire lo sviluppo di coagulopatia da trauma in senso ipocoagulante meglio dei semplici valori pressori. Questo aspetto trova giustificazione nel fatto che, come è già stato dimostrato, esiste un indissolubile legame tra l'instabilità emodinamica e lo sviluppo di squilibri in senso ipocoagulante nei pazienti traumatizzati^{80-82,85,86}. E' inoltre ormai acclarato come lo shock index sia più precoce nel riconoscimento di stati di shock rispetto agli altri parametri vitali, ne consegue quindi che possa predire anche lo sviluppo di pattern ipocoagulanti.

Viceversa, non è stato possibile riconoscere un analogo strumento per identificare precocemente un predittore per lo shutdown della fibrinolisi; risulta pertanto fondamentale avvalersi di metodiche di valutazione della effettiva coagulazione del paziente vittima di trauma, al fine di poter instaurare prontamente ed appropriatamente i trattamenti terapeutici adeguati alla sua gestione.

Conclusioni

Lo studio dimostra come, già nei primi attimi dopo l'evento traumatico, si instaurino alterazioni della coagulazione interamente attribuibili all'evento in se. Risulta interessante come, peraltro, la risposta del singolo paziente sia eterogena andando a caratterizzarsi per due aspetti antitetici come appunto pattern ipocoagulanti e di shutdown della fibrinolisi, con implicazioni non secondarie anche sulla tipologia di trattamento da instaurare. Lo shock index offre al clinico sulla scena uno strumento affidabile per porre il sospetto di coagulopatia in senso ipocoagulante. La metodica viscoelastica con tecnica tromboelastometrica, come già acclarato dalla letteratura e riconosciuto dalle linee guida internazionali, offre uno strumento di "*precision medicine*" per ottimizzare i trattamenti per il paziente coinvolto da trauma severo.

Bibliografia

- 1) World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2023., pg 50 e seg.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>
- 2) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators Lancet 2020; 396: 1204–22
- 3) https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics#Major_causes_of_death_in_the_EU_in_2020
- 4) Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. Trunkey DD. Scientific American, 01 Aug 1983, 249(2):28-35
- 5) Epidemiology of trauma deaths. Baker CC et al. The American Journal of Surgery. 1980;140(1):144-150.
- 6) The Epidemiology of Traumatic Death: A Population-Based Analysis. Shackford SR et al. Archives of Surgery. 1993;128(5):571-575.
- 7) The epidemiology of Scottish trauma: A comparison of pre-hospital and in-hospital deaths, 2000 to 2011 Morrison J et Al. Surgeon . 2016 Feb;14(1):1-6.
- 8) Tri-modal Distribution of Trauma Deaths in a Resource-Limited Setting: Perception Versus Reality. Gallaher et al World J Surg 2023 Jul;47(7):1650-1656
- 9) Learning from 2523 trauma deaths in India-opportunities to prevent in-hospital deaths. Roy N et al BMC Health Services Research (2017) 17:142
- 10) Trauma deaths in a mature urban trauma system: is “trimodal” distribution a valid concept? Demetriades D, et Al. J Am Coll Surg (2005) 201(3):343
- 11) Distribution of Trauma Deaths in a Province of Korea: Is “Trimodal” Distribution Relevant Today? Hwang K et al Yonsei Med J 2020 Mar;61(3):229-234
- 12) Applicability of the trimodal distribution of trauma deaths in a Level I trauma centre in the Netherlands with a population of mainly blunt trauma de Kneegt C et al. Injury, Int. J. Care Injured (2008) 39, 993—1000

- 13) Timing of death after traumatic injury – a contemporary assessment of the temporal distribution of death Valdez C et al Valdez, C. *Journal of Surgical Research*, 200(2), 604–609.
- 14) Cause of death and time of death distribution of trauma patients in a Level I trauma centre in the Netherlands. Lansink K W W et al. *Eur J Trauma Emerg Surg* (2013) 39:375–383
- 15) Overall Distribution of Trauma-related Deaths in Berlin 2010: Advancement or Stagnation of German Trauma Management? Kleber, C. et al *World Journal of Surgery*, 36(9), (2012) 2125–2130.
- 16) A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. MacKenzie, E. J. et al. *N. Engl. J. Med.* (2006)
- 17) Relationship between American College of Surgeons trauma center designation and mortality in patients with severe trauma (injury severity score > 15) Demetriades D et al *J Am Coll Surg* 2006 Feb;202(2):212-5
- 18) Trauma system development. Lendrum R et al. *Anaesthesia* (2013) 68 (Suppl. 1), 30–39
- 19) <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/education/advanced-trauma-life-support>
- 20) Military-to-civilian translation of battlefield innovations in operative trauma care Haider et al. *Surgery*. 2015 Dec;158(6):1686-95
- 21) The changing nature of death on the trauma service. Kahl J et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2013 Aug;75(2):195-201
- 22) Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury Eastridge BJ et al. *Transfusion* 2019 Apr;59(S2):1423-1428.
- 23) “The Why & How Our Trauma Patients Die”: A Prospective Multicenter Western Trauma Association Study Callcut R e alt. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 May ; 86(5): 864–870.
- 24) Advances in hemorrhage control resuscitation Muldowney, M et al. *Current Opinion in Anaesthesiology* 35(2):p 176-181, April 2022.
- 25) Died of wounds on the battlefield: causation and implications for improving combat casualty care Eastridge BJ et al *J Trauma* 2011 Jul;71(1 Suppl):S4-8.
- 26) Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. Eastridge B et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 Dec;73(6 Suppl 5):S431-7.
- 27) Comparison of abdominal damage control surgery in combat versus civilian trauma. Sambasivan CN e al. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2010;69(SUPPL. 1).
- 28) A comparison between patients treated at a combat support hospital in Iraq and a Level I trauma center in the United States. Schreiber MA e al. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):118-122

- 29) Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines for Medical Personnel 15 December 2021 AA.VV. J Spec Oper Med 2022 Spring;22(1):11-17
- 30) Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. Holcomb JB, et al. J Trauma 2007;62:307-10
- 31) Analysis of Life-Saving Interventions Performed by Out-of-Hospital Combat Medical Personnel Gerhardt, R Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care 71(1):p S109-S113, July 2011
- 32) Remote damage control resuscitation and the Solstrand Conference: defining the need, the language, and a way forward. Transfusion 2013 Jan;53 Suppl 1:9S-16S
- 33) Damage control resuscitation: Identification and treatment of life-threatening hemorrhage. Spinella P. et al. Ed. Springer Nature Switzerland 2020 ISBN:978-3-030-20819-6
- 34) Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium Tischerman S et al Ann Surg. 2015 Mar; 261(3): 586–590.
- 35) Preventable Deaths From Hemorrhage at a Level I Canadian Trauma Center Tien H e al. J Trauma: Injury, Infection, and Critical Care 62(1):p 142-146, January 2007.
- 36) Are Pre-hospital Trauma Deaths Preventable? A Systematic Literature Review Pfeifer R et al World J Surg 2019 Oct;43(10):2438-2446
- 37) Establishing a Regional Trauma Preventable/Potentially Preventable Death Rate Drake S e al. Ann Surg 2020 Feb;271(2):375-382
- 38) Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. Oyeniye e al. Injury 2017 Jan;48(1):5-12
- 39) Increased reduction in exsanguination rates leaves brain injury as the only major cause of death in blunt trauma. Jochems D e al. Injury. 2018 Sep;49(9):1661-1667
- 40) Trauma Induced Coagulopathy AA.VV second edition, Ed. Springer Nature Switzerland 2021 ISBN:978-3-030-53605-3
- 41) Basic mechanisms of hemostasis. Stefanini M. Bull NY Acad Med 1954; 30(4:239-277)
- 42) The hemostatic response to injury; a study of the Korean battle casualty. Scott R et al. Ann. Surg 1955: 141:347-56
- 43) Coagulation changes in clinical shock. Effect of haemorrhagic shock on clotting time in humans. Attar S e al. Ann Surg 1966: 164: 34-40
- 44) Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. 3. Post-resuscitative changes Simmons e al. Ann Surg. 1969 Apr; 169(4): 455–482

- 45) Coagulation defects associated with massive blood transfusions. Miller RD et al. Ann Surg. 1971 Nov;174(5):794-801
- 46) Major abdominal vascular trauma--a unified approach. Kashuk L et al J Trauma 1982 Aug;22(8):672-9
- 47) Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy Stone HH et al. Ann Surg. 1983 May; 197(5): 532–535
- 48) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Shoemaker et al. Chest 1988 Dec;94(6):1176-86
- 49) Supranormal Trauma Resuscitation Causes More Cases of Abdominal Compartment Syndrome. Balog Z Arch Surg. 2003;138(6):637-643
- 50) An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier Macfarlane Nature 1964 May 2:202:498-9
- 51) Waterfall sequence for intrinsic blood clotting Davie EW et al. Science. 1964 Sep 18;145(3638):1310-2
- 52) A Cell-based Model of Hemostasis Hoffman M et al. July 2001 Thrombosis and Haemostasis 85(6):958-65
- 53) Early coagulopathy predicts mortality in trauma. MacLeod JB et al J trauma 2003; 55; 39-44
- 54) Acute traumatic coagulopathy. Brohi et al. J Trauma 2003; 54; 1127-32
- 55) Trans-agency Coagulopathy in Trauma workshop, Bethesda USA (April 2010). National Institutes of Health
- 56) Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion. Ann Surg 2007; 245:812-8
- 57) The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital Borgman M et al. J Trauma. 2007 Oct;63(4):805-13
- 58) Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? Kashuk JL et al. J Trauma . 2008 Aug;65(2):261-70; discussion 270-1.
- 59) Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma. The PROPPR Randomized Clinical Trial AA.VV JAMA. 2015;313(5):471-482
- 60) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. AA.VV. The Lancet, 2010, Vol. 376, No. 9734, p23–32

- 61) Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study Morrison JJ et al. Arch Surg. 2012 Feb;147(2):113-9.
- 62) Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. Schlimp CJ et al. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013; 21: 74
- 63) Fibrinogen in bleeding patients. AA.VV. Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 8. Art. No. CD008864
- 64) Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. Schöchl H, et al. Crit Care 2010; 14: R55
- 65) The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. Stinger HK et al. J Trauma 2008; 64: S79-85
- 66) Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level 1 trauma centre. Dente CJ et al. J Trauma 2009;66: 1616-24
- 67) Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. Inaba K et al. J Am Coll Surg. 2013;216(2):290-297
- 68) Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. Davenport R et al. Crit Care Med 2011; 39: 1-7
- 69) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Hiippala S et al. Anesth Analg 1995; 81: 360-5
- 70) Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. Rourke C et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 1342-1351
- 71) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition Rossaint R et al Critical Care (2023) 27:80
- 72) Early and Empirical High-Dose Cryoprecipitate for Hemorrhage After Traumatic Injury. The CRYOSTAT-2 Randomized Clinical Trial AA.VV. JAMA. Published online October 12, 2023
- 73) Contemporary Adjuncts to Hemorrhage Control, Tisherman SA et al. JAMA. Published online October 12, 2023
- 74) Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. Curry N et al. Br J Anaesth. 2015;115:76-83
- 75) Efficacy of prehospital administration of fibrinogen concentrate in trauma patients bleeding or presumed to bleed (FlinTIC) AA.VV. Eur J Anaesthesiol 2021; 38:348-357
- 76) Hemorrhagic Shock. Cannon JW N Engl J Med 2018;378:370-9.

- 77) Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. Barbee RW et al. Shock 2010;33:113-22
- 78) Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. Chaudry IH et al. Am J Physiol 1983;245:R117-R134
- 79) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Zhang Q, et al. Nature 2010;464:104-7
- 80) Acute coagulopathy of trauma: Balancing progressive catecholamine induced endothelial activation and damage by fluid phase anticoagulation Johansson P et al. Medical Hypotheses Volume 75, Issue 6, December 2010, Pages 564-567
- 81) Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism Johansson P et al. Critical Care (2017) 21:25
- 82) Metabolic Systems Analysis of Shock-Induced Endotheliopathy (SHINE) in Trauma Henriksen H Ann Surg . 2020 Dec;272(6):1140-1148.
- 83) <https://www.stopthebleed.org>
- 84) Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy and endothelial damage White N et al. J Trauma Acute Care Surg. 2017 Jun; 82(6): S41–S49
- 85) Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. Moore B et al. J Am Coll Surg 2016 Apr;222(4):347-55
- 86) Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. Moore H et al. J Trauma Acute Care Surg. 2014 Dec; 77(6): 811–817.
- 87) TEG and ROTEM: Technology and Clinical Applications. Whiting D et al. American J Hematol, 2014
- 88) Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. Nardi G et al. Crit Care. 2015;19(1):1-10. doi:10.1186/s13054-015-0817-9
- 89) The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Goerling et al. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):117-131.
- 90) Postinjury fibrinolysis shutdown: Rationale for selective tranexamic acid Moore EE et al. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2015, 78(), S65–S69
- 91) The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. J Trauma Acute Care Surg. 2015 May;78(5):905-9; discussion 909-11.

- 92) Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? Valle EJ et al. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76:1373-1378
- 93) https://euapm.eu/pdf/EAPM_REPORT_on_Innovation_and_Patient_Access_to_Personalised_Medicine.pdf
- 94) https://www.efpia.eu/media/413495/29-ebe-biopharma_whitepaperonpm_rgb.pdf
- 95) When do trauma patients lose temperature? A prospective observational study. Eidstuen SC et al. *Acta Anest Scand* 2018; 62 (3)384-93
- 96) The safety and efficacy of push dose vasopressors in critically ill adults. Singer S et Al. *Am J Emerg Med.* 2022 Nov;61:137-142
- 97) The Efficacy of Ketamine Administration in Prehospital Pain Management of Trauma Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis Yousefifard M et al *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8(1): e1
- 98) Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: A roadside study Gomez-Talegon T et al *Forensic Science International* Volume 223, Issues 1–3, 30 November 2012, Pages 106-113
- 99) Risk of road accident associated with the use of drugs: A systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. Elvik R *Accident Analysis & Prevention* 2013 Volume 60, November, Pages 254-267
- 100) Alcohol and illicit drugs in drivers involved in road traffic crashes in the Milan area. A comparison with normal traffic reveals the possible inadequacy of current cut-off limits Ferrari D et al *Forensic Science International* Volume 282, January 2018, Pages 127-132
- 101) Are pre-hospital time and emergency department disposition time useful process indicators for trauma care in Italy? Di Bartolomeo S et al 2007 *Injury* Volume 38, Issue 3, March, Pages 305-311
- 102) Association of Prehospital Time to In-Hospital Trauma Mortality in a Physician-Staffed Emergency Medicine System Gauss T et al. 2019 [JAMA Surg.](#) Dec; 154(12): 1117–1124.
- 103) The golden hour of shock – how time is running out: prehospital time intervals in Germany— a multivariate analysis of 15, 103 patients from the TraumaRegister DGU Wyen H et al. *Emerg Med J* 2013;30:1048–1055.
- 104) SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. Zhang S et al 2020 *J Hematol Oncol* 2020 Sep 4;13(1):120
- 105) Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. Mei H et al. *J Hematol Oncol* 2020 Dec 1;13(1):161

- 106) Oligoanalgesia in the emergency department. Wilson J et al. The American Journal of Emergency Medicine. Volume 7, Issue 6, November 1989, Pages 620-623
- 107) Oligoanalgesia in the emergency department: short-term beneficial effects of an education program on acute pain. Decosterd I et al, Ann Emerg Med. 2007 Oct;50(4):462-71.
- 108) Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. Quattromani E. et Al. The Journal of Emergency Medicine 2015, Vol. 48, No. 6, pp. 653–659.
- 109) Acute Pain and Availability of Analgesia in the Prehospital Emergency Setting in Italy: A Problem to be Solved. Mariangeli F et al. Pain Practice 2009 [Volume9, Issue4](#) July/August Pages 282-288
- 110) Pain Management in a Prehospital Emergency Setting: A Retrospective Observational Study. Ferri P et al. J Pain Res. 2022; 15: 3433–3445
- 111) Prevalence and management of acute pain in prehospital emergency medicine. Galinsky M et al. Prehosp Emerg Care 2010 Jul-Sep;14(3):334-9
- 112) Pain management for casualties receiving lifesaving interventions in the prehospital scenario: Raising awareness of our human nature AA.VV Israely Trauma group J Trauma Acute Care Surg 2021 Aug 1;91(2S Suppl 2):S201-S205
- 113) Pain management in trauma: A review study Ahmadi A et al J Inj Violence Res. 2016 Jul; 8(2): 89–98.
- 114) Acute Traumatic Pain in the Emergency Department. Zanza C et al Diseases. 2023 Mar; 11(1): 45.
- 115) The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. Malchow RJ et al. Critical Care Medicine, 36(Suppl), S346–S357
- 116) Prehospital trauma analgesia. Thomas S et al. 2008 J Emerg Med 2008 Jul;35(1):47-57
- 117) Trends in prehospital pain management following the introduction of new clinical practice guidelines Vysokovsky M et al. 2021 J Trauma and Acute Care Surgery August 91(2S):p S206-S212
- 118) Evidence-Based Guidelines for Prehospital Pain Management: Recommendations Lindbeck G et al 2023 Prehospital emergency care, VOL. 27, NO. 2, 144–153
- 119) European Society of Emergency Radiology: guideline on radiological polytrauma imaging and service (short version). Wirth S et al. Insights Imaging (2020) 11:135
- 120) Indications for total-body computed tomography in blunt trauma patients: a systematic review. Treskes K et al Eur J Trauma Emerg Surg. 2017; 43(1): 35–42.

- 121) Effects on mortality, treatment, and time management as a result of routine use of total body computed tomography in blunt high-energy trauma patients. Van Vugt R et al J Trauma Acute Care Surg. 2012 Mar;72(3):553-9.
- 122) Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients Sierink JC et al 2012 British Journal of Surgery; 99(Suppl 1): 52–58
- 123) Severe thoracic or abdominal injury in major trauma patients can safely be ruled out by "Valutazione Integrata Bed Side" evaluation without total body CT scan Giannazzo et al. Ir J Med Sci 2021 May;190(2):799-805.
- 124) Avoiding immediate whole-body trauma CT: a prospective observational study in stable trauma patients. Reitano E et al. 2022 Updates Surg. Feb;74(1):343-353.
- 125) Effect of the localisation of the CT scanner during trauma resuscitation on survival—A retrospective, multicentre study. Huber-Wagner S et al. 2014 Injury, Int. J. Care Injured 45S S76–S82
- 126) Comparison of radiation exposure of trauma patients from diagnostic radiology procedures before and after the introduction of a panscan protocol. Asha S et al. 2012 Emerg Med Australas Feb;24(1):43-51
- 127) Radiation Dose Associated with Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer Smith-Bindman R et al. 2009 Arch Intern Med. Dec 14; 169(22): 2078–2086.
- 128) Early coagulopathy in trauma patients: An on scene and hospital admission study. Floccard B et al. Injury. 2012;43(1)
- 129) Early trauma induced coagulopathy (ETIC): Prevalence across the injury spectrum. Macleod J et al. Injury, Int. J. Care Injured 45 (2014) 910–915
- 130) The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. Hess J et al. Transfusion 2009 Jan;49(1):34-9
- 131) Trauma-Induced Coagulopathy: Overview of an Emerging Medical Problem from Pathophysiology to Outcomes. Savioli G et al Medicines 2021, 8, 16
- 132) Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Magele M et al . Injury 2007 Mar;38(3):298-304
- 133) Pathophysiology of Early Trauma Induced Coagulopathy: Emerging Evidence for Hemodilution and Coagulation Factor Depletion Shaz B et al. J Trauma. 2011 Jun; 70(6): 1401–1407.

- 134) Coagulation disorders after traumatic brain injury. Harhangi BS, et al. *Acta Neurochir.* (2008) 150:165–75; discussion 75.
- 135) Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: Definition, incidence and outcomes. Epstein DS et al. *Br J Neurosurg* 2015 Feb;29(1):118-122.
- 136) Coagulation disorders after traumatic brain injury. Harhangi BS et al. *Acta Neurochir (Wien)* . 2008 Feb;150(2):165-75; discussion 175.
- 137) Strategies for the management of haemorrhage following pelvic fractures and associated trauma-induced coagulopathy. Mauffrey C *Bone Joint J* . 2014 Sep;96-B(9):1143-54
- 138) Thromboelastography in Orthopaedic Trauma Acute Pelvic Fracture Resuscitation: A Descriptive Pilot Study. AA.VV. *J Orthop Trauma* 2016 Jun;30(6):299-305.
- 139) Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure Rady M et al. *Resuscitation* 1992 Jun-Jul;23(3):227-34.
- 140) Shock index in diagnosing early acute hypovolemia. Birkhahn RH et al. *Am J Emerg Med.* 2005;23:323–326
- 141) The “shock-index” Allgöwer M et al. *Dtsch Med Wochenschr* 1967; 92(43): 1947-1950
- 142) The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU®. Mutschler M et al. *Crit Care.* 2013;17(4)
- 143) Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index Vandromme MJ et al. *J Trauma* 2011 Feb;70(2):384-8; discussion 388-90
- 144) Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review Olausson A et al. *Emerg Med Australas* 2014 Jun;26(3):223-8
- 145) Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients Cannon C et al *J Trauma* 2009 Dec;67(6):1426-30