

VOL.2 | ISSUE 02 | ANNO 2022

[10.53767/RP.2022.02.02.IT](https://doi.org/10.53767/RP.2022.02.02.IT)

ISSN 2674-0028

## **Titolo originale:**

# **TBI MODERATO E SEVERO NEL PREOSPEDALIERO: ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI E OUTCOME**

## **AUTORI**

Alessandra Spasiano<sup>1</sup>, Chiara Molinari<sup>2</sup>, Anna Marangone<sup>3</sup>, Tiziana Bove<sup>2</sup>

1 - Dipartimento di anestesia e rianimazione, Elisoccorso Regionale, ASUFC, Udine

2 - Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine, ASUFC Udine, P.le Santa Maria della Misericordia 15, 33100 Udine, Italia

3 - Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Dipartimento di Emergenza e Cure Intensive, Ospedale Santa Maria degli Angeli, ASFO Pordenone, Via della Vecchia Ceramica 1, 33170 Pordenone, Italia

## **Nome istituzione del dipartimento a cui l'articolo va attribuito:**

Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Udine, ASUFC Udine, P.le Santa Maria della Misericordia 15, 33100 Udine, Italia

Responsabile del manoscritto: [Anna Marangone \(8annamarangone8@gmail.com\)](mailto:8annamarangone8@gmail.com) | ORCID: 0000-0002-2369-8937.

## **KEYWORD**

Brain Injuries, GCS, GOS, Helicopter Emergency Medical Services, Traumatie (or Traumatic

Accident);

## **INTRODUZIONE**

Il trauma cranico è una sindrome caratterizzata da lesioni anatomiche e manifestazioni cliniche di diversa gravità ed evolutività che hanno in comune la stessa causa: il trauma. Rappresenta una delle principali cause di morte e disabilità, con un'incidenza che varia da 47.3 a 694 casi/100000 abitanti/anno(1). Il sesso maschile e la fascia di età > 75 anni sono i più colpiti. Le cause principali sono le cadute accidentali, seguite dagli incidenti stradali(2).

La mortalità a breve termine (14 giorni) del TBI è del 30%, ma risulta sensibilmente maggiore nei pazienti di età > 65 anni, per i quali raggiunge il 41%(3).

Il trauma cranico rappresenta anche una importante causa, da un terzo a metà delle cause totali, di disabilità nella popolazione di età <40 anni(4). In uno studio del 2002, Jiang et al., hanno riscontrato che su 846 soggetti con TBI severo solo il 32%, ad un anno di distanza dal trauma, mostrava un buon recupero funzionale valutato mediante la scala GOS (Glasgow Outcome Scale), quasi il 40% aveva una disabilità da moderata a severa, l'1% era in stato vegetativo e il 29% risultava deceduto(5). Si stima che i soggetti con disabilità secondaria a TBI abbiano un'aspettativa di vita ridotta di 8 anni rispetto alla popolazione generale ed una mortalità 7 volte maggiore nel primo anno dopo l'evento e 5.3(6) volte maggiore nei 7 anni successivi al trauma(7).

In base alla valutazione clinica del paziente mediante il punteggio GCS (Glasgow Coma Scale) e alle indicazioni ATLS (Advanced Trauma Life Support), il TBI viene distinto in lieve (GCS 13-15), moderato (GCS 9-12) e severo (GCS <8). Questo sistema, di facile e rapida esecuzione nel contesto preospedaliero, risente di fattori confondenti e limitanti quali concomitante consumo di alcool e droghe o traumi facciali che lo rendono poco specifico. Un altro limite è quello di non avere correlazione né con l'outcome né con la predizione di necessità di intervento neurochirurgico(8); per queste ragioni, per migliorarne il valore predittivo, va sempre associato all'età, alla valutazione pupillare e al contesto(9). Un sistema di classificazione alternativo è quello anatomico denominato H-AIS (Head-Abbreviated Injury Scale) che definisce la gravità delle lesioni, identificate mediante immagini radiologiche, in ordine crescente su una scala da 1 a 6. L'H-AIS, validato come predittore di outcome nel trauma cranico, identifica come TBI severo quello con punteggio >3 o >4 (a seconda degli studi) attribuendo a questi punteggi una mortalità del 1.9 e 2.9%, mortalità che sale al 31.1% con un punteggio H-AIS >5.

Il danno che si associa al trauma cranico viene convenzionalmente distinto in primario e

secondario. Il danno primario è quello legato esclusivamente al trauma e non è modificabile. Il suo impatto sulla prognosi dipende dalla regione colpita, dall'entità della forza applicata e dall'eventuale presenza e profondità di una lesione penetrante. Il danno cerebrale secondario inizia ad instaurarsi immediatamente dopo il trauma e prosegue nelle settimane successive attraverso una complessa cascata di eventi che coinvolge mediatori dell'infiammazione, dell'immunità e neurotrasmettitori. Questa cascata si associa ad un grado più o meno elevato di alterazioni del flusso ematico cerebrale e di disfunzioni metaboliche, entrambe associate ad *outcome* peggiore.

Le alterazioni del flusso ematico cerebrale sono determinate dall'interazione tra ipotensione sistemica, alterazione dell'autoregolazione, incremento della pressione intracranica e vasospasmo. La perdita dell'autoregolazione rende il flusso ematico cerebrale dipendente dalla pressione arteriosa media, incrementando il rischio di fenomeni ipoperfusivi che a loro volta possono portare a ischemia e conseguente incremento di morbilità e mortalità. L'ipoperfusione cerebrale può verificarsi anche in seguito alla vasocostrizione indotta all'ipocapnia, che rappresenta quindi un altro elemento condizionante l'*outcome*. Per contro, la rapida correzione dell'ipocapnia può determinare incremento della pressione intracranica di *rebound* e successiva neurotossicità.

La gestione preospedaliera del TBI deve pertanto concentrarsi sull'individuazione e correzione dei fattori determinanti il danno secondario. I fattori che condizionano la mortalità dopo TBI, individuati in un recente studio prospettico multicentrico di Tohme et al.(10), sono: età, GCS<9 preospedaliero, anomala risposta pupillare, ipotensione arteriosa e ipotermia preospedaliera. Il GCS<9 e l'ipossia preospedaliera correlano invece con l'alterazione della coscienza a 14 giorni.

L'attuale gestione preospedaliera del TBI è definita dalle Linee Guida pubblicate nel 2008 (LG 2008) da Badjatia et al.(11). Esse delineano la valutazione primaria del paziente con TBI ponendo l'attenzione su misurazione, valutazione e correzione di: GCS, pupille, pressione arteriosa sistolica (sAP) e saturazione periferica di O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>).

La più recente letteratura che si occupa di valutazione primaria del TBI è concorde nel sottolineare l'importanza del GCS soprattutto per la componente motoria (M-GCS), più indicativa in termini di *outcome*(12-14), e della valutazione pupillare (dimensioni e reattività). Importanza viene data anche alla valutazione della sAP, mantenendo la definizione di ipotensione come sAP < 90 mmHg, ma modificando il *target* da raggiungere che varia tra >100 mmHg(13) e >110 mmHg(14), con alcuni autori che suggeriscono target diversi per età diverse. Il raggiungimento di tale obiettivo terapeutico va perseguito mediante somministrazione di fluidi isotonici (11,15) e secondo la letteratura più recente,

come terapia di seconda linea, con vasopressori(14). Altro obiettivo è evitare l'ipossia, importante fattore predittivo negativo per l'outcome del paziente sia nel contesto preospedaliero che intraospedaliero(16-18), definita come  $SpO_2 < 90\%$  anche nella recente letteratura. In merito al *target* da raggiungere mediante somministrazione di  $O_2$ , l'unico aggiornamento proviene da Pelieu et al. che suggerisce come ottimale un intervallo di  $SpO_2$  tra 92 e 95%.

In merito alla gestione avanzata delle vie aeree, le LG 2008 pongono indicazione a IOT (Intubazione Oro-Tracheale), rigorosamente con RSI (Rapid Sequence Intubation), in caso di:  $GCS < 9$ , incapacità di mantenere pervie le vie aeree e ipossia non correggibile con  $O_2$  terapia. Tali indicazioni vengono mantenute anche secondo la più recente letteratura, che avanza l'ipotesi di un *target* di  $etCO_2$  inferiore(14) (30-35 mmHg rispetto a 35-40 mmHg delle LG 2008).

In un recente studio di Gamberini et al.(19), si suggerisce l'utilizzo di midazolam e ketamina come ipnoinduttori nei pazienti ipotesi o emorragici, pur non esistendo tuttavia evidenze che definiscano la superiorità di un ipnoinduttore o di un miorilassante rispetto ad un altro.

La recente letteratura individua, infine, un elemento nuovo che è il mantenimento della normotermia poiché il mancato raggiungimento di questo obiettivo si associa a maggiore mortalità a 14 giorni(20) e ad un peggiore outcome neurologico(10,20).

### **Scopo dello studio**

Valutare l'aderenza alle raccomandazioni sulla gestione del TBI moderato e severo nella popolazione di pazienti soccorsi da HEMS del Friuli-Venezia Giulia o Automedica ASUFC (Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale) nel periodo successivo alla pubblicazione della più recente letteratura scientifica con *target* clinici.

Obiettivi secondari sono l'analisi dell'*outcome* dei soggetti in termini di mortalità, insorgenza di EO-VAP(21) (Early Onset Ventilator Associated Pneumonia), H-AIS, GCS alla dimissione e GOS a 6 mesi.

## **METODO**

Studio osservazionale retrospettivo monocentrico approvato dall'I.R.B (Institutional Review Board) del DAME (Dipartimento di Area Medica) dell'Università degli Studi di Udine.

La revisione della letteratura sulla gestione preospedaliera del TBI è stata effettuata

ricercando su PubMed i termini “Traumatic brain injury”, “Prehospital management of traumatic brain injury”, “traumatic brain injury prehospital guidelines”, “moderate traumatic brain injury” e “severe traumatic brain injury”.

Sulla base degli articoli analizzati, sono stati riassunti i parametri da rilevare, i target da raggiungere e le manovre terapeutiche da mettere in atto secondo le Linee Guida del 2008 e secondo la più recente letteratura (**Figura 1 - Gestione preospedaliera del TBI moderato e severo: parametri di rilevazione, target terapeutici e interventi terapeutici.**

|                              | <b>LG 2008</b>  | <b>Letteratura Recente</b>  |
|------------------------------|---|---|
| <b>PARAMETRO</b>             |   |   |
| <b>GCS</b>                   | Si  | Si  |
| <b>Deficit focali</b>        | Indicando <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postura in estensione o assenza di risposta motoria (M-GCS)</li> <li>- Deterioramento neurologico con riduzione GCS <math>\geq 2</math> punti a partire da GCS &lt;9.</li> </ul> | Indicando <ul style="list-style-type: none"> <li>- M-GCS</li> </ul> |
| <b>Valutazione pupillare</b> | Diametro, reattività  | Diametro, reattività  |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>       | Target $\geq 90\%$  | Target = 92-95%   |
| <b>sAP</b>                   | Target $\geq 90$ mmHg   | Target >110 mmHg o mAP $\geq 80$ mmHg                               |
| <b>Temperatura</b>           | /   | Target >35°C  |
| <b>etCO<sub>2</sub></b>      | Target 35-40 mmHg   | Target 30-35 mmHg   |
| <b>INTERVENTO</b>            |   |   |
| <b>O<sub>2</sub> terapia</b> | Se non raggiunto target SpO <sub>2</sub>  | Se non raggiunto target SpO <sub>2</sub>                            |
| <b>IOT</b>                   | Se almeno una tra <ul style="list-style-type: none"> <li>- GCS &lt;9</li> <li>- Vie aeree non protette</li> <li>- SpO<sub>2</sub> &lt;90% nonostante O<sub>2</sub></li> </ul>   | Come LG 2008.<br>Target: RSI  |
| <b>Fluidi</b>                | Se non raggiunto target sAP   | Se non raggiunto target sAP   |
| <b>Vasopressori</b>          | /   | Se ipotensione non correggibile con fluidi                          |

**Figura 1. Gestione preospedaliera del TBI moderato e severo: parametri di rilevazione, target terapeutici e interventi terapeutici.** I dati della colonna LG 2008 derivano dalle Linee Guida sulla gestione del TBI (11), i dati della colonna Letteratura Recente derivano dai seguenti articoli: 10,12,13,14,19,20,34

Legenda: GCS = Glasgow Coma Scale, SpO<sub>2</sub> = saturazione periferica di O<sub>2</sub>, sAP = pressione arteriosa sistolica, Temperatura = temperatura corporea, etCO<sub>2</sub> = end tidal

*CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> terapia = Ossigeno terapia, IOT = Intubazione OroTracheale.*

La raccolta dati ha incluso tutte le schede di missione del HEMS FVG e dell'automedica ASUFC nel periodo compreso tra 1° maggio 2018 e 30 aprile 2020; le informazioni relative alla degenza ospedaliera sono state ottenute dal sistema informatico Insiel G2.

I criteri di inclusione sono stati: età superiore ai 18 anni, presenza di TBI moderato o severo (GCS <12).

Per ogni paziente sono state raccolte informazioni anagrafiche, cliniche preospedaliere e di *outcome*, mezzo di soccorso intervenuto sulla scena e relativo equipaggio. I parametri raccolti nel *setting* preospedaliero fanno riferimento a tempi così definiti: T1 - arrivo del primo mezzo di soccorso sul target, T2 - partenza dal target, T3 - arrivo in PS (Pronto Soccorso). I parametri di outcome considerati sono stati: mortalità a 72 ore e a 14 giorni, GCS alla dimissione, GOS a 6 mesi, prevalenza di VAP (Ventilator-Associated Pneumonia).

### **Analisi statistica**

In base ad un precedente studio danese(22) sull'aderenza alle linee guida nel medesimo *setting*, si è ipotizzata un'aderenza del 74%. E' stato definito un intervallo di confidenza di 60-85% con un livello di confidenza del 95%; in base a tali assunti il sample size è risultato essere di 43 pazienti.

Per la statistica descrittiva sono state usate misure di tendenza centrale, di dispersione e proporzioni. Il confronto tra variabili è stato effettuato mediante il test T-student o, in caso di non normalità della distribuzione, mediante il test di Mann-Whitney; quello tra variabili discrete è stato effettuato con il più opportuno tra test del Chi quadrato e test di Fisher.

## **RISULTATI**

### **Popolazione e meccanismo del trauma**

Sono state raccolte 101 schede di missione, 18 delle quali sono state escluse dall'analisi dei dati perché non rispondenti ai criteri di inclusione; il *sample size* risulta quindi raggiunto. I pazienti reclutati sono stati 82 di cui 59 (72%) maschi e 23 (28%) femmine, con età media totale 58.1 ±21.3 anni. Il soccorso è stato effettuato in 40 (48.8%) casi da HEMS, in 36 (43.9%) da automedica e in 6 (7.3%) da medico dell'elisoccorso su ambulanza.

Il meccanismo del trauma e l'assunzione di farmaci attivi sull'emostasi sono riassunti nella

Tabella 1 e 2 rispettivamente. Il valore medio di H-AIS è stato  $3 \pm 1.5$ .

| <b>Meccanismo del trauma</b> | <b>N (%)</b> |
|------------------------------|--------------|
| <b>Caduta accidentale</b>    | 42 (51.2%)   |
| <b>Trauma della strada</b>   | 33 (40.2%)   |
| <b>Trauma sportivo</b>       | 5 (6.1%)     |
| <b>Incidente lavorativo</b>  | 1 (1.2%)     |
| <b>Aggressione</b>           | 1 (1.2%)     |

**Tabella 1. Meccanismo del trauma. I dati sono riportati come numero assoluto e percentuale.**

| <b>Farmaco</b>        | <b>N (%)</b> |
|-----------------------|--------------|
| <b>Anticoagulanti</b> | 9 (11%)      |
| <b>Antiaggreganti</b> | 13 (15.9%)   |
| <b>Nessuno</b>        | 25 (30.5%)   |
| <b>Non riportato</b>  | 35 (42.7%)   |

**Tabella 2. Assunzione di farmaci anticoagulanti/antiaggreganti. I dati sono riportati come numero assoluto e percentuale.**

Sulla base del GCS a T1: 51 (62.2%) pazienti avevano TBI severo, 30 (36.6%) TBI moderato e 1 (1.2%) TBI lieve. Il M-GCS (motor-GCS) era 1-2 in 28 (35.4%), 3-4 in 17 (21.5%) e 5-6 in 34 (43%) pazienti. A T1 11 (13.4%) pazienti sono stati sottoposti a IOT.

A T2 c'erano 21 (32.3%) soggetti con TBI severo, 15 (23.1%) con TBI moderato e 29 (44.6%) con GCS non calcolabile poiché intubati. Il M-GCS è stato rilevato su 34 (68%) pazienti identificandone 17 (50%) con valori 1-2, 3 (8.8%) con 3-4 e 14 (41.2%) con 5-6.

Infine a T3 sono stati identificati 5 (10.4%) pazienti con TBI severo e 11 (22.9%) con TBI moderato; i restanti 32 (66.7%) pazienti erano già o sono stati intubati a T3. Il relativo M-GCS, calcolato su 12 (42.9%) pazienti, risulta 1-2 per 3 (13.6%), 3-4 per 1 (4.5%) e 5-6 per 8 (36.4%).

I parametri vitali rilevati ai diversi tempi di intervento sono riassunti nella Tabella 3.

| <b>Parametro</b>               | <b>T1</b> | <b>T2</b> | <b>T3</b> |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>GCS</b>                     | 7 ±3      | 7.1 ±3.8  | 9 ±3.7    |
| <b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>     | 92 ±10    | 98 ±4     | 99 ±2     |
| <b>sAP (mmHg)</b>              | 153 ±34   | 131 ±33   | 132 ±24   |
| <b>EtCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 38 ±6     | 35 ±6     | 35 ±5     |
| <b>T (°C)</b>                  | 37° ±0.4  | -         | -         |

Tabella 3. Parametri vitali **per ogni tempo di valutazione**. I dati sono riportati come media ±DS.

Legenda: GCS = Glasgow Coma Scale, SpO<sub>2</sub> = saturazione periferica di O<sub>2</sub>, sAP = pressione arteriosa sistolica, etCO<sub>2</sub> = end tidal CO<sub>2</sub>, T° = temperatura corporea. T1 = arrivo del primo mezzo di soccorso sul target, T2 = partenza dal target, T3 = arrivo in PS (Pronto Soccorso).

#### **Aderenza alla rilevazione dei parametri**

La rilevazione del GCS è stata effettuata nel 100% dei pazienti a T1, nel 72% dei pazienti a T2 e nel 57.1% a T3.



| <b>Parametro</b>           | <b>Tempo di rilevazione</b> | <b>Aderenza</b> |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>GCS</b>                 | T1                          | 100%            |
|                            | T2                          | 72%             |
|                            | T3                          | 57.1%           |
| <b>M-GCS</b>               | T1                          | 96.3%           |
|                            | T2                          | 68%             |
|                            | T3                          | 42.9%           |
| <b>Valutazione pupille</b> | T1                          | 40.2%           |
|                            | T2                          | 20.7%           |
|                            | T3                          | 17.1%           |
| <b>SpO<sub>2</sub></b>     | T1                          | 82.9%           |
|                            | T2                          | 74.4%           |
|                            | T3                          | 53.7%           |
| <b>sAP</b>                 | T1                          | 89%             |
|                            | T2                          | 73.2%           |
|                            | T3                          | 52.4%           |
| <b>EtCO<sub>2</sub></b>    | T1                          | 45.5%           |
|                            | T2                          | 71.7%           |
|                            | T3                          | 46.3%           |
| <b>T°</b>                  | T1                          | 2.4%            |
|                            | T2                          | 0%              |
|                            | T3                          | 0%              |

Tabella 4. Aderenza alla rilevazione **dei parametri vitali per ogni tempo di valutazione.**

I dati sono riportati come valore percentuale.

Legenda: GCS = Glasgow Coma Scale, SpO<sub>2</sub> = saturazione periferica di O<sub>2</sub>, sAP = pressione arteriosa sistolica, etCO<sub>2</sub> = end tidal CO<sub>2</sub>, T° = temperatura corporea. T1 = arrivo del primo mezzo di soccorso sul target, T2 = partenza dal target, T3 = arrivo in PS (Pronto Soccorso).

**Il M-GCS è stato rilevato nel 96.3%, 68% e 42.9% dei pazienti rispettivamente a T1, T2 e T3.**

La valutazione completa delle pupille (diametro e reattività pupillare) è stata effettuata su 40.2%, 20.7% e 17.1% dei pazienti a T1, T2 e T3 rispettivamente. Per il 29.3% dei pazienti a T1, il 4.9% a T2 e il 3.6% a T3 la valutazione delle pupille è stata effettuata in modo

incompleto.

La valutazione dei deficit focali è stata effettuata sul 16% dei pazienti a T1 e su nessun paziente a T2 e T3.

L'aderenza di rilevazione dei parametri vitali è stata dell'82.9% a T1, del 74.4% a T2 e del 53.7% a T3 per la SpO<sub>2</sub>, dell'89% a T1, 73.2% a T2 e 52.4% a T3 per la sAP. La temperatura corporea è stata misurata nel 2.4% dei pazienti a T1 e su nessun paziente a T2 e T3. Nei pazienti intubati, l'etCO<sub>2</sub> è stata rilevata nel 45.5% dei casi a T1, nel 71.7% a T2 e nel 46.3% a T3.

### **Aderenza terapeutica e raggiungimento target**

| <b>Parametro</b>                         | <b>LG 2008</b> | <b>Letteratura Recente</b> | <b>p-value</b> |
|--|----------------|----------------------------|----------------|
| <b>Somministrazione di O<sub>2</sub></b> | 17/18 94.4%    | 18/19 94.7%                | 0.97           |
| <b>Somministrazione fluidi</b>           | 6/8 75%        | 10/18 55.6%                | 0.35           |
| <b>Somministrazione vasopressori</b>     | //             | 4/7 57.1%                  | //             |
| <b>IOT</b>                               | 54/63 85.7%    | //                         | //             |
| <b>IOT con RSI</b>                       | //             | 46/54 85.2%                | //             |
| <b>Misurazione EtCO<sub>2</sub></b>      | 16/37 43.2%    | 16/37 43.2%                | //             |
| <b>Mantenimento normotermia</b>          | //             | 0/82 0%                    | //             |

**Tabella 5. Aderenza terapeutica secondo LG 2008 e Letteratura Recente. I dati sono riportati come valori percentuali.**

**Legenda: IOT = intubazione orotracheale, RSI = Rapid Sequence Intubation, etCO<sub>2</sub> = end tidal CO<sub>2</sub>.**

| <b>Parametro</b>        | <b>LG 2008</b> | <b>Letteratura Recente</b> | <b>p-value</b> |
|-------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| <b>SpO<sub>2</sub></b>  | 98.6%          | 95.9%                      | 0.31           |
| <b>sAP</b>              | 98.7%          | 85.5%                      | <b>0.003</b>   |
| <b>EtCO<sub>2</sub></b> | 43.2%          | 43.2%                      | //             |

Tabella 6. Raggiungimento target terapeutici **secondo LG 2008 e Letteratura Recente**. I dati sono riportati come valori percentuali.

Legenda: SpO<sub>2</sub> = saturazione periferica di O<sub>2</sub>, sAP = pressione arteriosa sistolica, etCO<sub>2</sub> = end tidal CO<sub>2</sub>.

## **O<sub>2</sub> terapia**

In base alle LG 2008 per 18 (26.5%) pazienti c'era indicazione all'O<sub>2</sub>-terapia; di questi, 17 (94.4%) l'hanno ricevuta. Secondo la più recente letteratura l'indicazione all'O<sub>2</sub>-terapia c'era in 19 (27.9%) pazienti; di questi 18 (94.7%) l'hanno ricevuta.

Per quanto riguarda i target di SpO<sub>2</sub> preospedaliera, escludendo i 9 (11%) pazienti per i quali non è stato riportato alcun dato di SpO<sub>2</sub>, all'ultima rilevazione in 72 su 73 (98.6%) pazienti il target secondo le LG 2008 è stato raggiunto, mentre quello della più recente letteratura è stato ottenuto in 70 su 73 (95.9%) pazienti. Non ci sono differenze significative nell'applicazione delle LG 2008 e della più recente letteratura per O<sub>2</sub>-terapia e target di SpO<sub>2</sub>.

## **Fluidi e vasopressori**

Secondo le LG 2008 i pazienti con valori di sAP necessitanti fluido terapia endovenosa sono stati 8 di cui: 3 su 73 (4.1%) a T1, 5 su 60 (8.3%) a T2 e 1 su 43 (2.3%) a T3; di questi, 6 (75%) hanno ricevuto fluidi endovena, nella totalità dei casi cristalloidi.

In accordo con la più recente letteratura i pazienti necessitanti di fluido terapia endovenosa sono stati 18 di cui 3 su 73 (4.1%) a T1, 13 su 60 (21.7%) a T2 e 7 su 43 (16.3%); di questi, 10 (55.6%) hanno ricevuto fluidi endovena, anche in questo caso sono stati somministrati solo cristalloidi.

## **Non ci sono differenze significative nell'aderenza alle diverse linee guida nella somministrazione della fluido terapia endovenosa.**

Escludendo 6 (7.3%) pazienti per i quali non è stato riportato alcun dato di sAP, sulla base dell'ultima rilevazione disponibile il target pressorio indicato dalle LG 2008 è stato raggiunto nel 98.7% dei casi, mentre quello indicato dalla più recente letteratura nell'85.5% dei casi ( $p = 0.003$ ).

Dei 7 pazienti per i quali secondo la più recente letteratura era indicata la somministrazione di vasopressori, 4 pazienti l'hanno ricevuta determinando un'aderenza operativa del 57.1%.

## **IOT, RSI ed etCO<sub>2</sub>**

L'intubazione orotracheale, indicata in 63 su 82 (76.8%) casi, è stata effettuata su 54 (65.8%) pazienti. Le indicazioni alla IOT sono state: GCS <9 in 50 (92.6%) pazienti e altre

cause in 4 (7.6%) pazienti ( $SpO_2 < 90\%$  nonostante  $O_2$  terapia, protezione delle vie aeree, importante agitazione, trasporto HEMS). La totalità dei pazienti non intubati nonostante indicazioni alla IOT è stata soccorsa dal personale dell'automedica. L'aderenza operativa per la IOT è risultata 85.7%.

Su 54 pazienti intubati, 46 (85.2%) sono stati sottoposti a RSI. Gli ipnoinduttori utilizzati sono stati tiopentale (65.2%), midazolam (63%) e ketamina (19.6%) da soli o in combinazione tra loro; in un solo caso (2.2%) è stato impiegato il propofol.

L'operatore che ha effettuato la IOT è stato un anestesista-rianimatore nel 92.6% dei casi e un medico d'emergenza-urgenza nel 7.4% dei casi.

Dopo l'intubazione l' $etCO_2$  è stata rilevata in 37 pazienti totali ed il target è stato raggiunto in 13 (43.2%) di loro, sia secondo LG 2008 sia secondo la più recente letteratura.

### **Normotermia**

L'aderenza terapeutica non è valutabile in quanto la temperatura è stata rilevata solo a T1 e solo in 2 pazienti.

### **Misure di outcome**

La mortalità a 72 ore è stata del 13.4%, a 14 giorni del 26.8%. La mortalità globale del ricovero è stata del 29.3%.

Il GCS medio alla dimissione è stato  $14.6 \pm 1.8$ . Dei 58 pazienti di cui è stato possibile ottenere i dati: 48 (87.3%) avevano un GCS di 15, 2 (3.6%) di 14, 1 (1.8%) di 8, 1 (1.8%) di 4. I restanti 6 (14.6%) sono stati trasferiti in altro nosocomio per il prosieguo delle cure.

Il GOS a 6 mesi medio è stato  $3.1 \pm 1.7$ . Nel dettaglio, su 82 pazienti: 24 (29.3%) avevano un GOS di 1, 1 (1.2%) di 2, 13 (15.9%) di 3, 8 (9.8%) di 4 e 25 (30.5%) di 5. Nove (11%) pazienti sono stati persi al follow-up e 2 (2.4%) presentavano già deterioramento cognitivo.

Tra GCS alla dimissione e GOS a 6 mesi è stata riscontrata correlazione diretta ( $R_s 0.43$  p 0.003). Mentre H-AIS e GCS alla dimissione non risultano correlati in modo significativo, tra H-AIS e GOS si è rilevata una correlazione inversa ( $R_s -0.57$ , p < 0.05).

La prevalenza di EOAP (Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia) è stata del 23.2%; in 8 (9.8%) pazienti sono state rilevate complicazioni durante il ricovero: ipertensione endocranica di difficile controllo (in 2 pazienti), reintubazione del paziente, fallimento

dell'estubazione per agitazione, broncospasmo episodico di difficile risoluzione, arresto respiratorio, aritmie ventricolari e sopraventricolari, insufficienza renale acuta.

## **DISCUSSIONE**

### **Popolazione e meccanismo del trauma**

La popolazione studiata risulta in linea con quella della letteratura in merito alle caratteristiche demografiche: prevalenza di soggetti maschi con rapporto maschi/femmine pari a 2.6 ad 1(23,24), lieve maggiore prevalenza della fascia d'età > 75 anni(25,26) con età media di 58 anni, di poco superiore ai dati di altri studi che riportano medie tra i 50(24) e i 55 anni(3).

Sostanzialmente sovrapponibile alla letteratura risulta anche la prevalenza, nel nostro studio 11%, nell'assunzione di farmaci attivi sull'emostasi che in letteratura varia dal 9.5%(24) al 12.9%(3).

Anche i meccanismi del trauma concordano con la letteratura(2,27), individuando come prima causa le cadute accidentali seguite dai traumi della strada.

### **Aderenza alla rilevazione dei parametri**

Come sottolineato dalle LG 2008 e dalla letteratura ad esse successiva la rilevazione di SpO<sub>2</sub>, sAP e temperatura corporea è fondamentale, poichè l'outcome dei pazienti con TBI correla con l'alterazione di questi parametri(4,15) ed essi rappresentano quindi il punto di partenza su cui effettuare le manovre terapeutiche nel *setting* preospedaliero.

Nella nostra popolazione l'aderenza alla rilevazione risulta non ottimale in quanto, eccezion fatta per il GCS che ha un'aderenza del 100%, persino nella valutazione iniziale in circa il 10% dei pazienti non sono state rilevate SpO<sub>2</sub> e sAP. Nei tempi successivi al primo l'aderenza alla rilevazione si riduce ulteriormente, raggiungendo al momento della presa in carico del paziente in Pronto Soccorso (PS) poco più del 50% per GCS, SpO<sub>2</sub> e sAP. Per quanto riguarda l'etCO<sub>2</sub>, la rilevazione risulta incrementata tra il primo ed il secondo tempo di valutazione, ma scende a valori inferiori al 50% al momento dell'arrivo in PS. Questa scarsa aderenza inevitabilmente impedisce di valutare se le correzioni terapeutiche messe in atto durante il soccorso preospedaliero siano state efficaci o meno.

Una menzione a parte meritano la scarsissima aderenza alla rilevazione di temperatura corporea e diametro pupillare. La spiegazione è da ricercarsi anche nella tipologia delle

schede di intervento a disposizione: soccorso HEMS e automedica sono dotati sia di un sistema di compilazione digitale (Zulu Emergency) che di moduli di intervento cartacei. Mentre il primo prevede la possibilità di inserire ogni parametro vitale, compreso valutazione pupillare e temperatura, per ogni tempo, il secondo rende possibile un'unica valutazione sia per le pupille che per la temperatura. Nella nostra popolazione, solo per 36 (43.9%) casi è stato utilizzato il sistema Zulu e ciò rende ragione almeno in parte della così scarsa aderenza di rilevazione per tempi successivi alla prima valutazione.

### **Aderenza terapeutica e raggiungimento target**

L'aderenza alla somministrazione di O<sub>2</sub>-terapia può considerarsi buona, perchè raggiunge quasi il 95% sia secondo le LG 2008 che secondo la più recente letteratura; conseguentemente anche il target terapeutico, pur divenuto più restrittivo con le nuove evidenze, viene rispettato in almeno il 95.9% dei casi. L'altro lato della medaglia è che, nonostante una buona aderenza terapeutica, rimanga un 4.1% di pazienti che non raggiunge il *target* di ossigenazione minimo indispensabile per il TBI.

La somministrazione di fluidi endovena mostra un'aderenza terapeutica notevolmente inferiore all'O<sub>2</sub>-terapia, oscillando dal 75% secondo le LG 2008 al solo 55.6% secondo la più recente letteratura. Tale differenza non risulta significativa, ma insieme ad una più restrittiva definizione di target pressorio (incrementato da >90 mmHg a >110 mmHg), si traduce in una significativa differenza nel raggiungimento del *target*, ottenuto nella quasi totalità dei casi secondo le LG 2008 e solo nell'85.5% secondo la recente letteratura.

Questa performance risulta, nel confronto con due recenti studi sulla gestione preospedaliera del TBI, di buon livello considerando che in Juelsgaard et al.(22) il raggiungimento del *target* pressorio >90 mmHg è stato ottenuto nel 91% dei casi e quello >110 mmHg solo nel 69% dei casi, mentre in Pakkanen et al.(28) il raggiungimento del target pressorio secondo LG 2008 è stato raggiunto nel 96% dei casi.

In presenza di ipotensione non correggibile con la fluidoterapia la recente letteratura suggerisce il ricorso ai vasopressori, che nel nostro studio risultano ancora sottoutilizzati, con 3 pazienti su 7 in cui non si ricorre ad essi nonostante ipotensione persistente.

Il soccorso extraospedaliero avanzato, sia via aria che via terra, nella regione Friuli-Venezia Giulia è costituito da personale medico; perciò, la gestione delle vie aeree della nostra popolazione è stata effettuata sempre da personale con elevato livello d'esperienza in quest'ambito. Ciò rende inadeguati i confronti con realtà in cui ad operare nel soccorso avanzato sono *equipe* composte da solo personale non medico(29,30). L'aderenza

terapeutica alla manovra di IOT è stata buona (85.7%), risulta tuttavia che una percentuale significativa di pazienti con indicazioni all'intubazione non l'abbia ricevuta. Nel confronto con due studi sul trattamento preospedaliero del TBI, si rileva un'aderenza terapeutica nella gestione avanzata delle vie aeree del 93%(22) e del 92.6%(31), quindi superiore a quella del nostro studio. Ad un'analisi più approfondita dei nostri dati emerge che la totalità di questi soggetti erroneamente non intubati sia stata soccorsa dall'automedica, che per natura del tipo di soccorso è gravata da tempi di centralizzazione di gran lunga inferiori rispetto all'elisoccorso. Perciò se da una parte la gestione HEMS prevede (proprio al fine di favorire il trasporto) la sedazione, curarizzazione e intubazione del paziente già per valori di GCS inferiori a 12, dall'altra la relativa vicinanza dell'automedica all'ospedale di riferimento possono favorire che il paziente sia sottotrattato dal punto di vista della gestione avanzata delle vie aeree. Migliorabile è la modalità di esecuzione della IOT, che **solo nell'85.2% dei casi è stata con RSI.**

Altro aspetto migliorabile è la rilevazione dell'etCO<sub>2</sub> e, di conseguenza il monitoraggio del raggiungimento del *target* terapeutico, che nel nostro studio risulta inferiore al 50%. Va sottolineato come nella maggior parte dei casi in cui il *target* stabilito dalla più recente letteratura non risulti rispettato, i valori di etCO<sub>2</sub> siano superiori a 35 mmHg, denotando una tendenza all'ipoventilazione dei pazienti nel corso del trattamento preospedaliero.

Punto estremamente critico è risultato il mantenimento della normotermia; il mancato raggiungimento della normotermia correla direttamente con la mortalità(10,20) e con un peggior outcome neurologico (espresso come GOS)(20) nei pazienti con TBI. Nella nostra popolazione l'obiettivo terapeutico della normotermia è stato completamente disatteso, in quanto è venuta a mancare quasi completamente la misurazione di questo importante parametro vitale.

## **Outcome**

Una delle più frequenti complicanze che interessano i pazienti ricoverati in terapia intensiva, anche a seguito di TBI, è l'EOVAP. In letteratura essa presenta una prevalenza intorno al 60% (60.6% secondo Esnault et al.(32) e 58.7% secondo Gamberini et al.(21)), mentre nella nostra popolazione è stata rilevata solo nel 23.2% dei pazienti. Le ragioni di questa importante differenza sono da ricercarsi nella diversa modalità di rilievo della prevalenza, che per gli autori citati si è basata sullo score CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) con punteggio > 6 e conferma microbiologica, mentre per la nostra popolazione è stata ottenuta mediante le lettere di trasferimento e dimissione dal reparto di terapia intensiva, metodologia che ha portato con ogni probabilità ad una sottostima del fenomeno.

Nel nostro studio la mortalità è stata valutata a 72 ore, 14 giorni e alla dimissione. L'unico confronto possibile con precedenti dati di letteratura riguarda lo studio di Rosenfeld et al.(33), in cui la mortalità globale media risulta essere del 39%, contro la nostra mortalità alla dimissione del 29.3%. Bisogna tuttavia considerare che i dati di Rosenfeld derivano da studi su pazienti con solo TBI severo e in un periodo di tempo compreso tra il 1968 ed il 2010, quindi con grande eterogeneità di trattamento. Non è stato possibile effettuare confronti con altri dati di letteratura, poichè l'unico altro studio(3) che riporti la mortalità a 14 giorni (30.2%) riguarda pazienti con H-AIS >3, quindi con gravità del TBI non confrontabile con quella della nostra popolazione.

In un ampio studio del 2002 di Jiang et al.(5) comprendente pazienti con TBI severo, risulta che il GOS ad 1 anno dal trauma abbia una distribuzione, almeno per quanto riguarda i valori estremi, simile a quella del GOS a 6 mesi nella nostra popolazione. In entrambi gli studi i pazienti con GOS particolarmente sfavorevole (valori di 1 e 2) sono rispettivamente intorno al 29% e 1% ed una percentuale simile (30%) è quella dei pazienti con GOS 5.

Utilizzando il punteggio GOS per dividere la popolazione in base all'*outcome* favorevole (GOS 4 e 5) e sfavorevole (GOS 1, 2 e 3) emerge che nella nostra popolazione il 40.3% appartiene al primo gruppo e il 46.4% al secondo gruppo. Questi dati a 6 mesi risultano sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti a 12 mesi da Jiang, in cui l'*outcome* favorevole si verifica nel 45.6% e quello sfavorevole nel 54% dei casi.

## **CONCLUSIONI**

Il primo elemento emerso dallo studio è la necessità di migliorare l'aderenza di rilevazione dei parametri vitali, in particolare della temperatura corporea, e delle pupille. Tale obiettivo può essere perseguito mediante la sensibilizzazione del personale di HEMS ed automedica e mediante l'introduzione di un'univoca scheda di missione che faciliti la registrazione puntuale di ogni parametro ad ogni predefinita tempistica. Il secondo aspetto rilevante è la necessità di porre attenzione al rilievo e al raggiungimento del target pressorio secondo la più recente letteratura, utilizzando non solo la fluidoterapia ma anche i vasopressori.

Il terzo elemento è rappresentato dall'utilità di implementare la gestione avanzata delle vie aeree per i medici afferenti al soccorso su ruota, e di sensibilizzare tutti gli operatori dell'emergenza extraospedaliera sull'utilizzo del monitoraggio dell'*etCO2* non solo come conferma dell'intubazione, ma anche come guida alla ventilazione per raggiungere specifici target terapeutici.

Il miglioramento dell'aderenza alle indicazioni fornite dalle linee guida e dalla letteratura



non rappresenta un insieme di azioni fine a se stessa, ma il primo passo per il miglioramento della sopravvivenza e dell'outcome dei pazienti con TBI moderato e severo.

## **CONFLITTO DI INTERESSI**

Nessuno.

## **REFERENZE**

1. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, Buckova V, Majdan M, Psota M, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *J Neurotrauma*. 2021 May;38(10):1411-40.
2. Centers for Disease Control and Prevention USD of H and HS. Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths-United States. 2014.
3. Walder B, Haller G, Rebetez MML, Delhumeau C, Bottequin E, Schoettker P, et al. Severe traumatic brain injury in a high-income country: An epidemiological study. *J Neurotrauma*. 2013;30(23):1934-42.
4. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol*. 2019 Nov;266(11):2878-89.
5. Jiang J-Y, Gao G-Y, Li W-P, Yu M-K, Zhu C. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2002 Jul;19(7):869-74.
6. Selassie AW, McCarthy ML, Ferguson PL, Tian J, Langlois JA. Risk of posthospitalization mortality among persons with traumatic brain injury, South Carolina 1999-2001. *J Head Trauma Rehabil*. 2005;20(3):257-69.
7. Brown AW, Leibson CL, Malec JF, Perkins PK, Diehl NN, Larson DR. Long-term survival after traumatic brain injury: a population-based analysis. *NeuroRehabilitation*. 2004;19(1):37-43.
8. Rached MAK, Gaudet JG, Delhumeau C, Walder B. Comparison of two simple models for prediction of short term mortality in patients after severe traumatic brain injury. *Injury [Internet]*. 2019;50(1):65-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.08.022>

9. Zuercher M, Ummenhofer W, Baltussen A, Walder B. The use of Glasgow Coma Scale in injury assessment: A critical review. *Brain Inj.* 2009;23(5):371-84.
10. Tohme S, Delhumeau C, Zuercher M, Haller G, Walder B. Prehospital risk factors of mortality and impaired consciousness after severe traumatic brain injury: An epidemiological study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22(1):1-9.
11. Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, Fallat ME, Hennes HMA, Jagoda AS, et al. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition. *Prehospital Emerg care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir.* 2008;12 Suppl 1:S1-52.
12. Pélieu I, Kull C, Walder B. Prehospital and Emergency Care in Adult Patients with Acute Traumatic Brain Injury. *Med Sci.* 2019;7(1):12.
13. Picetti E, Rossi S, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Armonda R, Baiocchi GL, et al. WSES consensus conference guidelines: Monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours. *World J Emerg Surg.* 2019;14(1):1-9.
14. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, Asehnoune K, Audibert G, Bouzat P, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(2):171-86.
15. Spaite DW, Bobrow BJ, Keim SM, Barnhart B, Chikani V, Gaither JB, et al. Association of Statewide Implementation of the Prehospital Traumatic Brain Injury Treatment Guidelines with Patient Survival Following Traumatic Brain Injury: The Excellence in Prehospital Injury Care (EPIC) Study. *JAMA Surg.* 2019;154(7):1-11.
16. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993 Feb;34(2):216-22.
17. Davis DP, Dunford J V, Poste JC, Ochs M, Holbrook T, Fortlage D, et al. The Impact of Hypoxia and Hyperventilation on Outcome after Paramedic Rapid Sequence Intubation of Severely Head-Injured Patients. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2004;57(1). Available from: [https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2004/07000/The\\_Impact\\_of\\_Hypoxia\\_and\\_Hyperventilation\\_on.1.aspx](https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2004/07000/The_Impact_of_Hypoxia_and_Hyperventilation_on.1.aspx)

18. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma*. 2006 Nov;61(5):1134-41.
19. Gamberini L, Baldazzi M, Coniglio C, Gordini G, Bardi T. Prehospital Airway Management in Severe Traumatic Brain Injury. *Air Med J*. 2019;38(5):366-73.
20. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, Steyerberg EW, Lu J, Mushkudiani N, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007 Feb;24(2):287-93.
21. Gamberini L, Giugni A, Ranieri S, Meconi T, Coniglio C, Gordini G, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Severe Traumatic Brain Injury: is There a Relationship with Prehospital Airway Management? *J Emerg Med [Internet]*. 2019;56(6):657-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.02.005>
22. Juelsgaard J, Rognås L, Knudsen L, Hansen TM, Rasmussen M. Prehospital treatment of patients with acute intracranial pathology: adherence to guidelines and blood pressure recommendations by the Danish Air Ambulance. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018 Aug;26(1):68.
23. Maegele M, Engel D, Bouillon B, Lefering R, Fach H, Raum M, et al. Incidence and outcome of traumatic brain injury in an urban area in Western Europe over 10 years. *Eur Surg Res Eur Chir Forschung Rech Chir Eur*. 2007;39(6):372-9.
24. Giner J, Mesa Galán L, Yus Teruel S, Guallar Espallargas MC, Pérez López C, Isla Guerrero A, et al. Traumatic brain injury in the new millennium: A new population and new management. *Neurologia*. 2019 May;
25. Koskinen S, Alaranta H. Traumatic brain injury in Finland 1991-2005: a nationwide register study of hospitalized and fatal TBI. *Brain Inj*. 2008 Mar;22(3):205-14.
26. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(10):1683-96.
27. Craig Williamson, MD, MSVenkatakrishna Rajajee M. Traumatic brain injury: Epidemiology, classification, and pathophysiology. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

28. Pakkanen T, Nurmi J, Huhtala H, Silfvast T. Prehospital on-scene anaesthetist treating severe traumatic brain injury patients is associated with lower mortality and better neurological outcome. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019 Jan;27(1):9.
29. Bossers SM, Schwarte LA, Loer SA, Twisk JWR, Boer C, Schober P. Experience in prehospital endotracheal intubation significantly influences mortality of patients with severe traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):1-26.
30. Davis DP, Peay J, Serrano JA, Buono C, Vilke GM, Sise MJ, et al. The impact of aeromedical response to patients with moderate to severe traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2005;46(2):115-22.
31. Rognås L, Hansen TM, Kirkegaard H, Tønnesen E. Anaesthesiologist-provided prehospital airway management in patients with traumatic brain injury: an observational study. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. 2014 Dec;21(6):418-23.
32. Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Montcriol A, Contargyris C, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care*. 2017 Oct;27(2):187-98.
33. Rosenfeld J V, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet (London, England)*. 2012 Sep;380(9847):1088.
34. Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, et al. Redefining hypotension in traumatic brain injury. *Injury*. 2012 Nov;43(11):1833-7.