



La respuesta inmunológica al neurotrauma: implicaciones en anestesiología

The immunologic response to neurotrauma: implications for anesthesiology

Juan Sebastián Espino-Núñez,* Ayhdé Grajeda-Gómez,†
Andrea Figueroa-Morales,† Mario Eduardo Medina-Pérez†

Citar como: Espino-Núñez JS, Grajeda-Gómez A, Figueroa-Morales A, Medina-Pérez ME. La respuesta inmunológica al neurotrauma: implicaciones en anestesiología. An Med ABC. 2022; 67 (3): 195-199. <https://dx.doi.org/10.35366/107653>

RESUMEN

El trauma cerebral es un problema de salud pública significativo. La relación neuroinmunológica se altera con el trauma, lo que puede desencadenar una respuesta inmunológica innata local y sistémica que pone en riesgo la evolución favorable del paciente. El objetivo de esta revisión es describir las reacciones inmunológicas que se han observado en pacientes con lesión cerebral por trauma y relacionarlas con intervenciones anestésicas que pudieran modularlas.

Palabras clave: lesión cerebral traumática, respuesta inmunológica, farmacología anestésica.

Nivel de evidencia: III

ABSTRACT

Traumatic brain injury is a significant public health problem. The neuro-immune relationship is altered with trauma which can unchain an innate immunologic response at the local and systemic levels risking the patients favorable outcome. The objective of this review is to describe immunologic reactions observed in traumatic brain injuries and relate them with how anesthetic interventions could modulate them.

Keywords: traumatic brain injury, immunologic response, anesthetic pharmacology.

Level of evidence: III

Abreviaturas:

DAMP = Patrón molecular asociados a daño.

NSE = Enolasa específica neuronal.

MBP = Proteína básica de mielina.

TNF = Factor de necrosis tumoral.

ARN = Ácido ribonucleico.

HMG-1 = Grupo de proteínas de alta movilidad.

IL-6 = Interleucina 6.

ERK = Cinasas reguladas por señal extracelular.

NMDA = N-metil D-aspartato.

ADN = Ácido desoxirribonucleico.

INTRODUCCIÓN

La lesión cerebral traumática es una importante causa de muerte y morbilidad a nivel mundial.¹⁻³ Los traumatismos han aumentado su incidencia y se

* Anestesiología, Centro Médico ABC y Profesor de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, México.

† Anestesiología, Centro Médico ABC. México.

Correspondencia:

Juan Sebastián Espino-Núñez

E-mail: sebastian.espino.nunez@tec.mx



pronostica que para 2030 los causados por incidentes en la vía pública podría ser la quinta causa de muerte.⁴ En México no somos excepción a la magnitud del problema, se ha considerado que el trauma encefálico podría ser la cuarta causa de mortalidad.^{5,6} La lesión cerebral traumática no es un evento fisiopatológico aislado, sino un proceso complejo y multimodal. La neuroprotección es aún el área de mayor interés para mejorar los desenlaces.⁷

FISIOPATOLOGÍA

El insulto inicial de la lesión cerebral incluye la contusión meníngea, neuronal y a la vasculatura. Esta lesión celular genera la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP) que son reconocidos por el sistema inmunológico como antígenos, que activan una respuesta inmunológica innata.⁸⁻¹⁰ La activación del complemento, la presencia de lisofosfatidilcolina y otros DAMP promueven el ensamblaje de los inflamasomas en la microglia después de la lesión y durante la inflamación neurológica.¹⁰⁻¹² Los inflamasomas son los complejos multiproteicos encargados de regular la secreción de citosinas y generan una reacción dirigida a suprimir el daño tisular.¹³ El reclutamiento de neutrófilos a la microvasculatura perilesional puede agravar la ruptura de la barrera hematoencefálica e incrementar el edema del intersticio cerebral.^{14,15} Los DAMP y otros mediadores proinflamatorios salen del sistema neuronal a través de una barrera hematoencefálica dañada y contribuyen con la generación de una respuesta inflamatoria sistémica.^{16,17} La lesión cerebral traumática disminuye el metabolismo hepático de los mediadores inflamatorios y aumenta su síntesis, lo que prolonga la respuesta inflamatoria sistémica.¹⁸

La respuesta neuroinflamatoria se asocia a la liberación de neurotransmisores excitatorios, creando alteraciones microcirculatorias que generan la «lesión secundaria» asociada al trauma neurológico.^{11,19,20} El aumento de glutamato (principal neurotransmisor excitatorio) cambia el sistema antiinflamatorio a proinflamatorio en los leucocitos periféricos, lo que contribuye a un estado de inflamación sistémica.

La inflamación, el aumento de la presión intracraneana, la disminución del flujo sanguíneo cerebral y la caída de presión de perfusión cerebral dirigen un ciclo vicioso en la lesión cerebral al interrumpir el suministro de energía al tejido neurológico.²¹ Con éste, la muerte celular continúa produciendo DAMP que promueven la persistencia de factores proinflamatorios.²² La hipoxemia en el paciente con trauma cerebral se

asocia con niveles de citocinas proinflamatorias más elevados en comparación con los que no sufrieron de hipoxia.²³ En específico: la proteína básica de mielina (MBP), enolasa específica neuronal (NSE) y S100; todas éstas se asociaron también independientemente con peores desenlaces para los pacientes.²³

De manera específica, la proteína S100A10 en la membrana endotelial y de las células de Schwann es normal y funcionalmente un receptor de plasmina; se encuentra aumentada a nivel sérico en los pacientes con trauma cerebral y se ha propuesto como marcador de severidad.^{15,24,25} Estas observaciones se utilizaron para sustentar el estudio CRASH-3 que probó la hipótesis de un beneficio de la administración temprana de ácido tranexámico sobre la mortalidad en pacientes con lesión cerebral traumática aislada.²⁶

El sistema nervioso autónomo se ha identificado con un rol en la regulación neuronal del sistema inmunitario.^{27,28} El sistema parasimpático inhibe la respuesta proinflamatoria de los macrófagos a través del receptor de acetilcolina 7- α -nicotínico,²⁹ además inhibe la producción de citocinas como TNF-alfa. Por otro lado, las señales de inflamación sistémica generan una respuesta simpática que está asociada a peores desenlaces y que exacerba el estado proinflamatorio.^{30,31} La activación del sistema simpático, relacionada al trauma cerebral o sumado a la respuesta de la hemorragia, tiene implicaciones inmunológicas a través de la liberación de IL-10.^{28,32-35} Los niveles plasmáticos de norepinefrina se relacionan con los desenlaces y se ha observado endoteliopatía y coagulopatía.^{35,36}

El rol del anestesiólogo en el abordaje del paciente con lesión cerebral traumática puede tener repercusiones en los desenlaces. Algunas de las intervenciones anestésicas, tanto para proteger la vía aérea como las farmacológicas, pueden influir en la lesión cerebral secundaria y en proceso inflamatorio sistémico y regional.

ESTRATEGIAS DEL MANEJO ANESTÉSICO DIRIGIDAS A LA MEDIACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL NEUROTRAUMA

Dexmedetomidina

Su principal efecto farmacológico es el agonismo de los receptores alfa-2. A pesar de sus efectos cardiovasculares no se ha evidenciado una alteración significativa del flujo sanguíneo cerebral.³⁷ El efecto neuroprotector se ha asociado más con el receptor alfa-2A.³⁸ Los receptores alfa-2A postsinápticos, al activarse, generan hiperpolarización por activación

de los canales de potasio, lo que disminuye la señalización excitadora. La dexmedetomidina, al igual que la ketamina, disminuye la muerte neuronal excitotóxica inducida por activación de NMDA exógena.³⁹

La dexmedetomidina actúa también por diversos mecanismos en la regulación de la apoptosis; uno de ellos es mediado por el aumento en las cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2 (ERK 1 y 2), las cuales tienen un rol en la activación de la transcripción de factores antiapoptóticos involucrados en la protección contra el daño cerebral por isquemia.⁴⁰⁻⁴³ Respecto a la neuroinflamación, la dexmedetomidina se le ha asociado con la disminución en la expresión de ARN mensajero de IL-6 y HMGB-1 y, por lo tanto, de la expresión de moléculas de adhesión celular que promueven la migración de leucocitos y monocitos.⁴⁰

Ketamina

Es un derivado de fenilciclidinas usualmente utilizado como agente inductor en pacientes con inestabilidad hemodinámica aguda. Hasta hace algunos años, el uso de la ketamina, en pacientes sometidos a neurocirugía y pacientes con neurotrauma, se encontraba contraindicado por la preocupación sobre el aumento de la presión intracraneal.⁴⁴ Sin embargo, su uso ha resurgido como un agente neuroprotector por sus efectos a nivel celular. Se ha observado que la ketamina produce una reducción en el tamaño del infarto por isquemia focal, así como el tamaño de necrosis hemorrágica en trauma.⁴⁵

La ketamina atenúa la excitotoxicidad, un estado de alteración en la homeostasis del calcio neuronal que resulta de un aumento en la unión del glutamato a los receptores NMDA postsinápticos.⁴⁵ La desregulación en el calcio postsináptico incrementa la producción de radicales libres de oxígeno, aumenta la fragmentación del ADN, activa caspasas proteolíticas que degradan el citoesqueleto neuronal, y finalmente induce apoptosis.

Betabloqueadores

Dos metaanálisis del mismo grupo de investigadores de estudios de cohorte con más de 4,000 pacientes (uno en 2014 y otro actualizado en 2017) demostraron una asociación entre el uso de betabloqueadores y menor mortalidad.⁴⁶ La respuesta simpática en el paciente con lesión cerebral traumática se ha asociado a peores resultados.³¹ Entre los mecanismos neuroprotectores de los betabloqueadores están la disminución de la demanda de oxígeno a nivel sistémico y la mejora en marcadores inmunohistoquímicos de perfusión

cerebral.⁴⁷ También asociados a otros agentes como alfa2-agonistas e inhibidores de angiotensina II, se cree que disminuyen la presión hidrostática intracapilar, disminuyendo el edema vasogénico.⁴⁸ El propranolol cruza la barrera hematoencefálica y ha demostrado que bloquea la señalización betaandrenérgica, el estrés oxidativo e inflamatorio, aumenta la vasodilatación y atenúa la remodelación cardiaca.⁴⁹ Los estudios observacionales más grandes que se siguen publicando aumentan la base de evidencia para sustentar la hipótesis de beneficio.^{50,51} En enero de 2020 se publicó un estudio aleatorizado que demostró beneficio del propranolol en 219 pacientes.⁵²

En la actualidad, toda decisión terapéutica que afecta a nuestros pacientes, debe ser individualizada de acuerdo a las prioridades que deben manejarse. Conocemos los mecanismos de acción de nuestros fármacos; sin embargo, debemos profundizar este conocimiento sobre los efectos adicionales que puedan provocar modificaciones positivas o negativas en el bienestar del paciente.

Recordemos que nuestras estrategias deben estar dirigidas a proporcionar un manejo integral y no sólo tratar una lesión o enfermedad primaria, sino todas las consecuencias sistémicas de ésta, y la respuesta a los fármacos o técnicas que escogamos utilizar.

CONCLUSIÓN

La respuesta del sistema inmunológico al traumatismo en el sistema nervioso central está apenas comenzando a comprenderse. Las implicaciones que los medicamentos anestésicos pudieran tener no sólo a nivel neuronal, sino inmunológico, podría ser la base de nuevas hipótesis de investigación.

REFERENCIAS

1. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (1): 56-87.
2. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A et al. Traumatic brain injury: Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (12): 987-1048.
3. Roozenbeek B, Maas AIR, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9 (4): 231-236.
4. Norton R, Kobusingye O. Global Health: Injuries. *N Engl J Med.* 2014; 368: 1723-1730. Available in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1109343>
5. Mayén Casas JC, Guerrero Torres N, Caro Lozano J, Zúñiga Carrasco IR. Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma

- craneo-encefálico en México. *Boletín Epidemiol Secr Salud-Mexico*. 2008; 25: 27.
6. Carrillo-Esper R, Meza-Márquez JM. Trauma craneoencefálico. *Rev Mex Anest*. 2015; 38: 433-43. Available in: <http://www.medigraphic.com/rmawww.medigraphic.org.mx>
 7. Singhal NS, Sun CH, Lee EM, Ma DK. Resilience to injury: a new approach to neuroprotection? *Neurotherapeutics*. 2020; 17 (2): 457-474.
 8. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015; 35 (2): 583-588.
 9. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010; 464 (7285): 104-107.
 10. McKee CA, Lukens JR. Emerging roles for the immune system in traumatic brain injury. *Front Immunol*. 2016; 7: 556.
 11. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nat Immunol*. 2018; 19 (03): 327-341. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41590-018-0064-8>
 12. Greenhalgh AD, David S, Bennett FC. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020; 21 (3): 139-152.
 13. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (9): 623-635.
 14. Makinde HM, Cuda CM, Just TB, Perlman HR, Schwulst SJ. Nonclassical monocytes mediate secondary injury, neurocognitive outcome, and neutrophil infiltration after traumatic brain injury. *J Immunol*. 2017; 199 (10): 3583-3591. Available in: <http://www.jimmunol.org/lookup/doi/10.4049/jimmunol.1700896>
 15. Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159 (2): 209-225.
 16. Yates AG, Anthony DC, Ruitenber MJ, Couch Y. Systemic immune response to traumatic CNS injuries-are extracellular vesicles the missing link? *Front Immunol*. 2019; 10: 2723.
 17. Braun M, Vaibhav K, Saad NM, Fatima S, Vender JR, Baban B et al. White matter damage after traumatic brain injury: A role for damage associated molecular patterns. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (10): 2614-2626.
 18. Dickens AM, Tovar-Y-Romo LB, Yoo SW, Trout AL, Bae M, Kanmogne M et al. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions. *Sci Signal*. 2017; 10 (473): eaai7696.
 19. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2014; 384 (9952): 1455-1465. Available in: www.thelancet.com
 20. Sullan MJ, Asken BM, Jaffee MS, DeKosky ST, Bauer RM. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 84: 316-324.
 21. Bragge P, Synnot A, Maas AI, Menon DK, Cooper DJ, Rosenfeld J V et al. A state-of-the-science overview of randomized controlled trials evaluating acute management of moderate-to-severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2016; 33 (16): 1461-1478.
 22. Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'Reilly D, McLean CA. *In situ* detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury. *J Neurotrauma*. 2010; 27 (3): 497-507.
 23. Yan EB, Satgunaseelan L, Paul E, Bye N, Nguyen P, Agyapomaa D et al. Post-traumatic hypoxia is associated with prolonged cerebral cytokine production, higher serum biomarker levels, and poor outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (7): 618-629. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/neu.2013.3087>
 24. Gall LS, Vulliamy P, Gillespie S, Jones TF, Pierre RSJ, Breukers SE et al. Comment on The S100A10 pathway mediates an occult hyperfibrinolytic subtype in trauma patients. *Ann Surg*. 2020; 271(4): e110-e111. doi: 10.1097/SLA.0000000000003690
 25. Mercier E, Boutin A, Lauzier F, Fergusson DA, Simard JF, Zarychanski R et al. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f1757. Available in: <http://www.bmj.com/permissionsSubscribe:http://www.bmj.com/subscribe>
 26. CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10210): 1713-1723.
 27. Sharma R, Shultz SR, Robinson MJ, Belli A, Hibbs ML, O'Brien TJ et al. Infections after a traumatic brain injury: the complex interplay between the immune and neurological systems. *Brain Behav Immun*. 2019; 79: 63-74.
 28. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci*. 2017; 20 (2): 156-166.
 29. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6 (10): 775-786.
 30. Krishnamoorthy V, Komisarow JM, Laskowitz DT, Vavilala MS. Multi-organ dysfunction following severe traumatic brain injury: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Chest*. 2021; 160 (3): 956-964.
 31. Rizoli SB, Jaja BNR, Di Battista AP, Rhind SG, Neto AC, da Costa L et al. Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study. *Crit Care*. 2017; 21 (37): 1-10.
 32. McDonald SJ, Sharkey JM, Sun M, Kaukas LM, Shultz SR, Turner RJ et al. Beyond the Brain: peripheral interactions after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2020; 37 (5): 770-781.
 33. Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, Phillips H, Edwards NJ, Robicsek SA et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Front Neurol*. 2017; 8: 244.
 34. Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, Hassan S, Shiu MY, Inaba K et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 40.
 35. Di Battista AP, Rizoli SB, Lejniaks B, Min A, Shiu MY, Peng HT et al. Sympathoadrenal activation is associated with acute traumatic coagulopathy and endotheliopathy in isolated Brain injury. *Shock*. 2016; 46 (3S): 96-103.
 36. Maegele M, Aversa J, Marsee MK, McCauley R, Chitta SH, Vyakaranam S et al. Changes in coagulation following Brain injury. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46 (2): 155-166.
 37. Wang X, Ji J, Fen L, Wang A. Effects of dexmedetomidine on cerebral blood flow in critically ill patients with or without traumatic brain injury: a prospective controlled trial. *Brain Inj*. 2013; 27: 1617-1622. Available in: <http://informahealthcare.com/bij>

38. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP et al. Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol.* 2004; 502 (1-2): 87-97.
39. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Bachl M, Blobner M, Hildt E et al. The effect of the 2-Agonist Dexmedetomidine and the N-Methyl-D-Aspartate antagonist s(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg.* 2003; 96 (2): 524-531.
40. Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp AV, Eberhardt G, Rex S et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2012; 12: 20.
41. Dahmani S, Paris A, Jannier V, Hein L, Rouelle D, Scholz J et al. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an α 2-adrenoceptor- independent mechanism: Evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. *Anesthesiology.* 2008; 108 (3): 457-466.
42. Sanders RD, Sun P, Patel S, Li M, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine provides cortical neuroprotection: impact on anaesthetic-induced neuroapoptosis in the rat developing brain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (6): 710-716.
43. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine post-treatment induces neuroprotection via activation of extracellular signal-regulated kinase in rats with subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2016; 116 (3): 384-392.
44. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014; 21 (1): 163-173. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.05.024>
45. Bell JD. In vogue: ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *Anesth Analg.* 2017; 124 (4): 1237-1243. Available in: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000539-900000000-97733>
46. Alali AS, Mukherjee K, McCredie VA, Golan E, Shah PS, Bardes JM et al. Beta-blockers and traumatic brain injury. In: American Surgical Association. *Annals of surgery.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. pp. 952-961.
47. Coppola S, Froio S, Chiumello D. B-Blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Crit Care.* 2015; 19 (1): 119. doi: 10.1186/s13054-015-0803-2
48. Heffernan DS, Inaba K, Arbabi S, Cotton BA. Sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury and the role of beta-blocker therapy. *J Trauma.* 2010; 69 (6): 1602-1609. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f2d3e8.
49. Ley EJ, Park R, Dagliyan G, Palestrant D, Miller CM, Conti PS et al. *In vivo* effect of propranolol dose and timing on cerebral perfusion after traumatic brain injury. *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2010; 68 (2): 353-356. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005373-201002000-00015>
50. Patel MB, McKenna JW, Alvarez JAM, Sugiura A, Jenkins JM, Guillaumondegui OD et al. Decreasing adrenergic or sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury using propranolol and clonidine (DASH After TBI Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012; 13: 177.
51. Ley EJ, Leonard SD, Barmparas G, Dhillon NK, Inaba K, Salim A et al. Beta blockers in critically ill patients with traumatic brain injury: results from a multicenter, prospective, observational american association for the surgery of trauma study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84 (2): 234-244.
52. Khalili H, Ahl R, Paydar S, Sjolin G, Cao Y, Abdolrahimzadeh Fard H et al. Beta-blocker therapy in severe traumatic brain injury: a prospective randomized controlled trial. *World J Surg.* 2020; 44 (6): 1844-1853.