

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA**

**PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**MANEJO ANESTÉSICO DE CIRUGÍA DE CLIPAJE EN HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA**

**Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la  
Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de  
Especialista en Anestesiología y Recuperación**

**AUTOR: WILLIAM ARGÜELLO ESPINOZA**

**CÉDULA: 115650597**

**CÓDIGO: 15896**

**CARNÉ: B20543**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Hospital México**

**Febrero, 2024**

Dra Mónica Barrantes Salas

Profesor Tutor

Dr. Christian Ramírez Alfaro

Profesor Lector



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, William Alonso Argüello Espinoza, con cédula de identidad 115650597, en mi condición de autor del TFG titulado MANEJO ANESTÉSICO DE CIRUGÍA DE CLIPAJE EN HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI**  **NO** \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: William Alonso Argüello Espinoza

Número de Carné: B20543 Número de cédula: 115650597

Correo Electrónico: william.arguelloespinoza@ucr.ac.cr

Fecha: 26 de febrero 2024 . Número de teléfono: +50686140761

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra Monica Barrantes Salas

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado **en Anestesiología y Recuperación** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en **Anestesiología y Recuperación** ”

Dra Monica Barrantes Salas

**Tutor**

Dr. Christian Ramírez Alfaro

**Lector**

Dr Alan Borges Bolaños

**Director Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Anestesiología y  
Recuperación**

William Alonso Argüello Espinoza

**Sustentante**

San José, 18 de enero de 2024

Comité Director de Trabajos Finales de Investigación  
Posgrado de Anestesiología y Recuperación  
Universidad de Costa Rica

Estimados Sres.

Por este medio yo, Andrea Porras Castro, mayor, casada, filóloga, incorporada al Colegio de Licenciados y Profesores en Filosofía, Ciencias y Arte, con el número de carné 67554, vecina de Santo Domingo de Heredia, portadora de la cédula de identidad 1-1167-0165, hago constar:

- Que he revisado el trabajo final de graduación para optar por la Especialidad en Anestesiología y Recuperación denominado **Manejo anestésico de cirugía de clipaje en hemorragia subaracnoidea aneurismática**.
- Que el trabajo final de graduación es sustentado por el Dr. William Argüello Espinoza, cédula de identidad 1-1565-0597, carné médico y universitario: 15896 y B20543.
- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica se suscribe atentamente



---

Andrea Porras Castro  
Licenciada  
Carné No. 67554  
Filóloga  
Universidad de Costa Rica

## Tabla de contenidos

<b>Abreviaturas</b> .....	9
<b>Justificación</b> .....	11
<b>Pregunta de Investigación</b> .....	13
<b>Objetivo General</b> .....	13
<b>Objetivos Específicos</b> .....	13
<b>Metodología</b> .....	14
<b>Marco Teórico</b> .....	15
<b>Capítulo 1: Fisiología Cerebral Normal</b> .....	15
<b>1.1. Presión Intracraneal y la Doctrina de Monro-Kellie</b> .....	15
<b>1.2. Presión de Perfusión Cerebral</b> .....	18
<b>1.3. Tasa Metabólica, Flujo Sanguíneo Cerebral</b> .....	18
<b>1.4 Regulación del FSC</b> .....	19
<b>Capítulo 2: Generalidades y Fisiopatología de la HSAa</b> .....	28
<b>2.1 Definición, Epidemiología y Fisiopatología del Aneurisma Cerebral</b> .....	28
<b>2.2 Clasificación de Aneurismas Cerebrales</b> .....	30
<b>2.3 Diagnóstico de HSAa</b> .....	33
<b>2.4 Abordaje Inicial y Estratificación del Paciente con HSAa</b> .....	35
<b>2.5 Lesión Cerebral Primaria y Secundaria</b> .....	43
<b>2.6 Manejo Quirúrgico vs Endovascular</b> .....	44
<b>2.7 Complicaciones</b> .....	50
<b>Capítulo 3: Manejo Anestésico y el Papel del Neuromonitoreo Multimodal en Pacientes con HSAa</b> .....	64
<b>3.1 Generalidades de Manejo Anestésico en HSA Secundaria a Ruptura de Aneurisma Cerebral</b> .....	64
<b>3.2 Agentes Anestésicos Empleados y Características que Deben Tener</b> .....	65
<b>3.3 Inducción de la Anestesia y Manejo de la Vía Aérea</b> .....	69

<b>3.4 Manejo Hemodinámico.....</b>	<b>72</b>
<b>3.5 Manejo de PIC y Relajación Cerebral.....</b>	<b>74</b>
<b>3.6 Manejo de la Temperatura .....</b>	<b>78</b>
<b>3.7 Manejo de la Glicemia .....</b>	<b>80</b>
<b>3.8 Terapia Antifibrinolítica.....</b>	<b>80</b>
<b>3.9 Clip Temporal y Otras Estrategias de Neuroprotección .....</b>	<b>82</b>
<b>3.10 Manejo de Ruptura Intraoperatoria .....</b>	<b>83</b>
<b>3.11 Monitoreo Intraoperatorio y el Concepto de Neuromonitoreo Multimodal ....</b>	<b>86</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>100</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>102</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>104</b>

## Índice de figuras

Figura 1. Gráfico de la relación Presión-Volumen intracranea	17
Figura 2. Síndromes de Herniación cerebral	17
Figura 3. Modelo compartimental Craneo-Tórax-Abdomen	18
Figura 4. Representación del polígono de Willis	20
Figura 5. Variaciones del Flujo Sanguíneo cerebral	27
Figura 6. Mecanismos de control cerebrovascular	28
Figura 7. Distribución por frecuencia (%) de aneurismas intracraneales	32
Figura 8. Representación del polígono de Willis en el cerebro	33
Figura 9. Escalas de estratificación clínica y radiológica de HSAa	40
Figura 10. Escala de cuantificación del edema( SEBES)	42
Figura 11. Escala de Vasograde	42
Figura 12. Factores de la escala de Ogilvy y Carter	42
Figura 13. Tipos de de exclusión endovascular	48
Figura 14. Imagen esquemática de prototipo de sala hibrida	49
Figura 15. Interacciones del eje Cerebro-Pulmón	62
Figura 16. Factores intraprocedimiento asociados con resangrado	85
Figura 17. Metodos invasivos de monitorización de la PIC	88
Figura 18. Curva presión vs tiempo de la onda de PIC	89

## Abreviaturas

AC: Autorregulación

ACM: Arteria cerebral media

ACI : Arteria carótida interna

AGSD: Angiografía por sustracción digital

ARNM: Angioresonancia magnética

ATC: Angiotomografía computarizada

CaO<sub>2</sub>: Contenido arterial de oxígeno

CMRO<sub>2</sub>:Tasa o consumo metabólico de oxígeno

DTC: Doppler transcraneal

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

EEG: Electroencefalograma

GC: Gasto cardiaco

HSAa: Hemorragia subaracnoidea aneurismática

HCG: Hospital Calderón Guardia

HMX: Hospital México

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

HTIC: Hipertensión intracraneana

ICA: Injuría cerebral aguda

ICP: Injuría cerebral precoz

ICT: Injuría cerebral tardía

IPA: Injuría pulmonar aguda

MEC: Matriz extracelular

LCR: Líquido cefalorraquídeo

PL: Punción lumbar

PIC: Presión intracraneana

PPC: Presión de perfusión cerebral

PtiO<sub>2</sub>: Presión tisular de oxígeno

PVC: Presión venosa central

RVC: Resistencias vasculares cerebrales

SPS: Síndrome perdedor de sal

SSIHA: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

TC: Tomografía computarizada

VG: Escala Vasogrado

VTDG: Volumen telediastólico global

$\Delta P$ : Gradiente de presión

## Justificación

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es una emergencia neurocrítica y neuroquirúrgica prevalente, se reporta una incidencia global de 6.67/100.000. Aunque la incidencia y mortalidad han disminuido en los últimos 20 años y solo representa del 2% al 7% de todos los eventos cerebrovasculares, las estadísticas siguen siendo alarmantes; con 12-15% de pacientes que fallecen antes del ingreso a un centro médico, un 25% lo hacen en las primeras 24 horas y hasta un 40-45% a los 30 días (Claassen & Park, 2022a; Feigin et al., 2009; Goldberg et al., 2018; Hua et al., 2021; Nieuwkamp et al., 2009).

Los sobrevivientes de dicha emergencia comúnmente sufren de algún tipo de limitación permanente, déficits cognitivos (particularmente funcionamiento ejecutivo y memoria a corto plazo) y/o alteraciones de salud mental (p. ej: depresión, ansiedad), lo que resulta en una reducción significativa en la calidad de vida que se ha reportado hasta en un 35% en el año posterior al evento (Goldberg et al., 2018; Ironside et al., 2019; le Roux & Wallace, 2010).

En nuestro país, la incidencia reportada por Padilla et al. en el HCG en 2018 fue de 2.82/100 000 habitantes, además dicho estudio arrojó información sobre estancias hospitalarias prolongadas de hasta 55 días y costos promedio por estancia de \$17 639 por paciente. Esta patología neurológica representa un problema de salud pública al aumentar el costo económico social y disminuir años de productividad y calidad de vida en individuos de mediana edad (Dodel et al., 2010; le Roux & Wallace, 2010; Modi et al., 2019; Padilla Cuadra & Cairol Barquero, 2021).

Existen algunos factores de riesgo modificables como la asociación con hipertensión y tabaquismo, que a su vez explican en parte la caída en la incidencia tras la implementación global de políticas de salud pública referentes al riesgo cardiovascular (Etminan et al., 2019; Korja et al., 2016). Con respecto al pronóstico de los pacientes con HSAa, depende de factores no modificables como las características propias de cada paciente previo al insulto, la extensión del daño cerebral primario, el desarrollo de complicaciones; así como de las intervenciones terapéuticas con el objetivo de excluir de

forma temprana el aneurisma y limitar la lesión cerebral secundaria (Hua et al., 2021; Maher et al., 2020; Vivancos et al., 2014).

La falta de un manejo integral, multidisciplinario y oportuno puede disminuir la posibilidad de reducir la lesión cerebral secundaria y la mejora de resultados (Picetti et al., 2022; Ruhatiya et al., 2020; D. Sharma, 2020a). Con el advenimiento de nuevas tecnologías de monitorización hemodinámica y de la fisiología cerebral, el papel del clínico en el intraoperatorio y posoperatorio ha pasado a un rol más activo en el cual sirve de guía al cirujano o intervencionista durante el procedimiento quirúrgico abierto o endovascular, al indagar de forma más específica la integridad del funcionamiento cerebral y así optimizar los parámetros fisiológicos sistémicos y cerebrales, además de detectar posibles complicaciones que se asocian con mayor morbimortalidad (Lawton & Vates, 2017; D. Sharma, 2020a; M. T. Yang, 2020).

Considerando lo anterior y los aspectos descritos sobre el impacto social y económico que acarrea la HSAa, se considera dicha entidad merecedora de ser abordada desde el ámbito investigativo. Esta revisión bibliográfica tiene como fin hacer un repaso de los conceptos generales de HSAa, realizar una revisión de las recomendaciones de manejo basadas en la evidencia actual y recomendación de expertos, los últimos avances en tratamiento y su fundamento, el concepto de neuromonitoreo multimodal, así como señalar aquellas intervenciones o áreas de conocimiento en las que haya debate y puedan ser objeto de futuras investigaciones. Se pretende que la información recopilada sirva como herramienta cognitiva a aquellos clínicos de diferentes especialidades que se enfrentan en su práctica a este reto neurocrítico.

## **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el manejo anestésico más recomendado en la cirugía de clipaje en hemorragia subaracnoidea aneurismática?

## **Objetivo General**

Realizar una revisión de la literatura sobre el manejo anestésico más recomendado en la cirugía de clipaje de los pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma cerebral.

## **Objetivos Específicos**

1. Describir la fisiología cerebral normal.
2. Revisar las generalidades y la fisiopatología de la HSAa.
3. Detallar el manejo anestésico y el papel del neuromonitoreo multimodal en pacientes con HSAa sometidos a cirugía de clipaje.

## Metodología

Se realizará una revisión bibliográfica descriptiva sobre el manejo anestésico del paciente con hemorragia subaracnoidea aneurismática que se somete a cirugía de clipaje. Se seleccionaron guías de práctica clínica, recomendaciones por consenso de expertos, metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años (desde el 1 de enero del 2012 hasta el 1 de enero del 2023) en idioma inglés y español. Se utilizaron las siguientes fuentes de búsqueda de información: PubMed, Embase, Cochrane Reviews, Scopus y Web of Science. Los siguientes criterios de búsqueda fueron empleados:

Search: (aneurysmatic subarachnoid hemorrhage OR subarachnoid hemorrhage) AND (anesthetic management OR anesthesia ) AND/OR ( neurophysiology OR monitoring OR multimodal neuromonitoring). Filters: guideline, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review, expert consensus sort by: most recent.

Se realizó una selección de los artículos encontrados y se incluyeron además artículos clásicos citados en guías internacionales y otros considerados relevantes que se citaban en los artículos revisados.

Se excluyeron los artículos sobre aneurismas cerebrales no rotos, aneurismas micóticos, hemorragia subaracnoidea traumática o secundaria a otras patologías vasculares.

De los artículos de revisión obtenidos de la búsqueda se evaluó la metodología utilizada para obtener la información y luego se realizó una lectura crítica de la discusión, conclusiones y su aplicabilidad al objetivo de esta revisión. Se tomaron en consideración los indicadores descritos por Dixon-Woods et al. (2004) para evaluar la calidad de las publicaciones.

La estructura y el formato utilizado para la elaboración del presente trabajo final de graduación se basa en los lineamientos de la séptima edición de la American Psychological Association (APA), los cuales pueden ser consultados en <https://apastyle.apa.org/>

## **Marco Teórico**

### **Capítulo 1: Fisiología Cerebral Normal**

La homeostasis del acople entre el suministro y metabolismo energético cerebral se desarrolla a través de diversas interacciones de variables neurofisiológicas, entre ellas: la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral, el metabolismo cerebral, el flujo sanguíneo cerebral y sus mecanismos de regulación.

La actividad eléctrica cerebral como parámetro fisiológico de funcionamiento será revisado posteriormente en el capítulo de neuromonitoreo.

#### **1.1. Presión Intracraneal y la Doctrina de Monro-Kellie**

El concepto de presión intracraneal (PIC) desarrollado por los doctores Monro y Kellie en 1783 y 1821, respectivamente, es descrito como el equilibrio entre los componentes dentro de la bóveda craneana no distensible y que cualquier aumento en el volumen de un componente (sangre u otra materia) debía ser compensado por una disminución de alguno de los componentes (April & Monro, 1783; Kellie, 1821). Esta doctrina fue reforzada y esparcida por el patólogo escocés John Abercrombier (Rabelo et al., 2021).

Posteriormente, los doctores Burrow y Cushing integraron el líquido cefalorraquídeo (LCR) como el tercer componente dentro del compartimento cerebral, el cual además tenía gran importancia en la dinámica del equilibrio intracraneal (Wilson, 2016a).

El contenido intracraneal está compuesto por parénquima (80%), LCR (8-12%) y volumen sanguíneo cerebral (6-8% venoso y 2-4% arterial) (Ruskin et al., 2014).

El aumento en el volumen de alguno de los componentes intracraneales inicialmente desencadena cambios compensatorios en el volumen de LCR y volumen

sanguíneo que logran mantener estable la presión dentro del compartimento (PIC) (ver Figura 1, fase 1).

Sin embargo, existe un límite compensatorio que está dado por la compliancia y elastancia del compartimento en sí, además de la interrupción al flujo de LCR y el colapso del drenaje venoso que limitan el desplazamiento total de dichos componentes (Basil F. Matta, 2011; Ruskin et al., 2014). Al proceso que acontece una vez alcanzado este límite compensatorio se le conoce como síndrome de hipertensión intracraneana; en el cual la PIC aumenta progresivamente (fase 2 de Figura 1) hasta llegar a un punto crítico en el que cualquier aumento de volumen se traduce en un aumento exponencial de la PIC con consiguiente caída del flujo sanguíneo cerebral (fase 3 de Figura 1); eventualmente la masa encefálica, al ser poco compresible, puede ser desplazada de un sitio de mayor a menor presión dentro del compartimento o bien fuera del mismo, lo que se le conoce como síndrome de herniación (ver Figura 2) (Basil F. Matta, 2011; Rodríguez-Boto et al., 2015; Ruskin et al., 2014).

El rango normal de la PIC está entre 7-15 mmhg en posición supina. Existen variaciones fisiológicas no sostenidas de la PIC (por ejemplo, durante la maniobra de valsalva) que se explican en parte por modificaciones en el gasto cardiaco y presión venosa central a través de la interacción entre los compartimentos intracraneal, torácico e intraabdominal (Wilson, 2016b). Dicho modelo compartimental de presiones se debe considerar durante condiciones patológicas en las que haya una pérdida de la autoregulación cerebral o la distensibilidad de los sistemas esté comprometida (Godoy et al., 2021)(ver Figura 3).

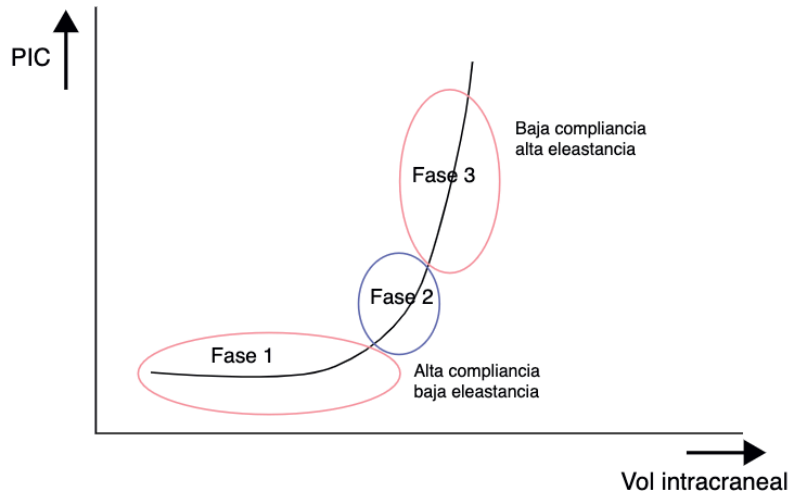
La PIC se puede alterar por diversas causas patológicas, como lesiones cerebrales traumáticas, tumores cerebrales, infecciones, hemorragias, desbalances en el flujo de LCR y drenaje venoso (Hirzallah & Choi, 2016; Rodríguez-Boto et al., 2015).

La PIC > 20 mmhg ha sido el punto corte considerado para hipertensión endocraneana y se relaciona con una cascada de eventos fisiopatológicos que, dependiendo de contexto clínico y tiempo de instauración, pueden llevar en menor o mayor medida a isquemia cerebral. Las últimas guías de la fundación de trauma craneoencefálico sugieren un punto corte de 22 mmhg para tratamiento en dicha población (Carney et al., 2017; Ruskin et al., 2014).

La monitorización de la PIC y la información que se deriva de ella será revisada posteriormente en el apartado de neuromonitoreo.

### Figura 1

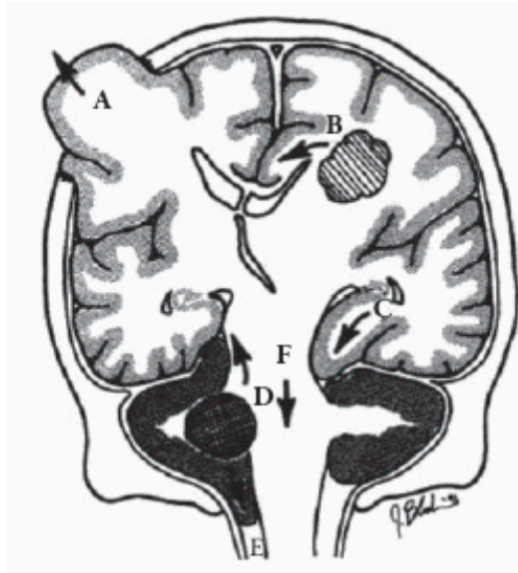
Gráfico de la relación Presión-Volumen intracraneal



Fuente: Tomado de Rodríguez-Boto et al., (2015).

### Figura 2

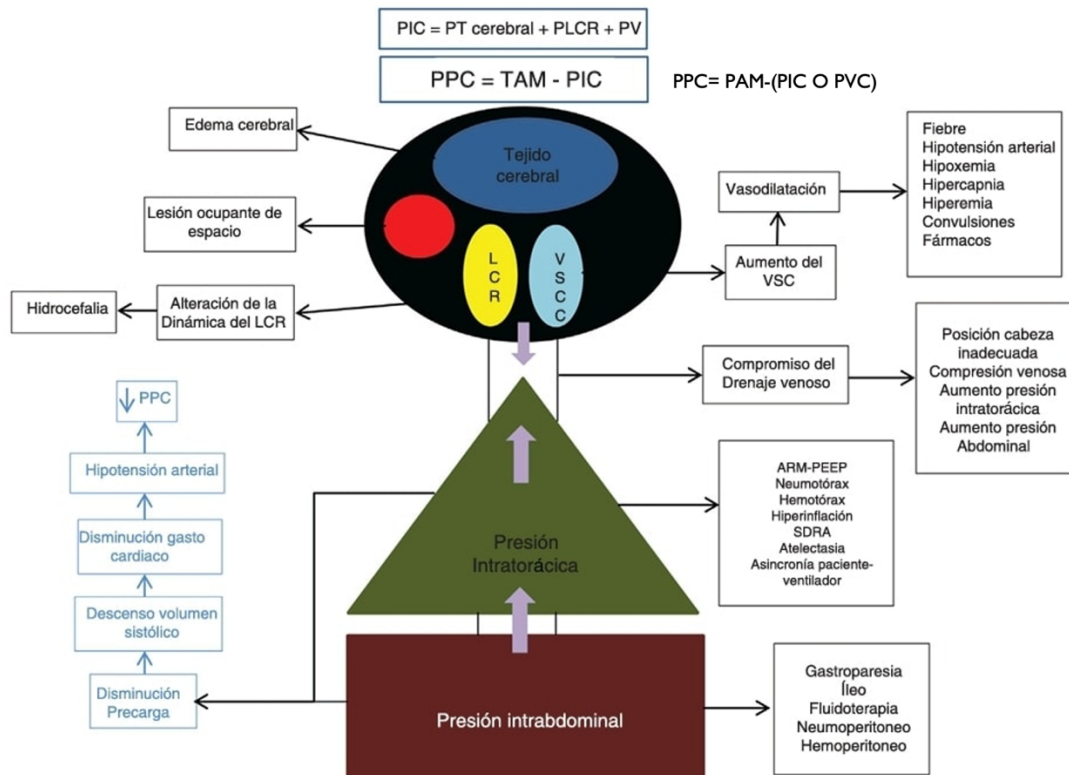
Síndromes de Herniación cerebral. A. Transclival o transcalvaria, B. Subfalcina, C. Uncal o transtentorial, D. Transtentorial ascendente, E. Tonsillar, F. Transtentorial central



Fuente: Tomado de Ruskin et al., (2014).

### Figura 3

Modelo compartimental Craneo-Tórax-Abdomen. PT cerebral= Presión tejido cerebral. PLCR= Presión liquido cefalorraquideo. PV= Presión venosa. PPC= Presión de perfusión cerebral. TAM= Tensión arterial media. VSC= Volumen sanguíneo cerebral



Fuente: Adaptado de Godoy et al., (2021)

## 1.2. Presión de Perfusión Cerebral

La presión de perfusión cerebral (PPC) es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la PIC o la PVC (la que sea mayor). La PPC refleja el gradiente de presión, que impulsa el flujo sanguíneo al cerebro y es un determinante clave del flujo sanguíneo cerebral. El rango normal de PPC está entre 60-160 mmhg (Rincón Flórez et al., 2021).

## 1.3. Tasa Metabólica, Flujo Sanguíneo Cerebral

La irrigación cerebral depende de las carótidas internas que se ramifican y dan lugar a la circulación anterior, las arterias vertebrales forman la arteria basilar y sus ramificaciones para dar lugar a la circulación posterior y estas (arterias carótidas internas y arteria basilar) se conectan para conformar el polígono de Willis (Figura 4), que permite la circulación colateral por medio de 3 pares de arterias (cerebral anterior, media y posterior), las arterias comunicantes anterior y posterior completan el polígono (Ruskin et al., 2014).

El drenaje venoso lo realizan tres conjuntos de venas, las venas corticales superficiales que llevan la sangre hacia las venas corticales profundas, de estas pasa a los senos duros y finalmente drenan a las venas yugulares internas. Se ha sugerido que existe una preferencia en el drenaje venoso supratentorial a la vena yugular interna derecha; sin embargo, datos más recientes sugieren una considerable variación interindividual en el drenaje venoso cerebral (Ruskin et al., 2014).

La demanda metabólica del cerebro es la segunda más alta del organismo por cada 100 gr de tejido, solo superada por el corazón, con un 20% del consumo total de oxígeno (tasa metabólica de oxígeno (CMRO<sub>2</sub>), en promedio de 3,5 ml/100 gramos de tejido/ min), un 25% del consumo total de glucosa y un 12-15% del gasto cardiaco (750 ml/min o 50-55 ml/100 g de tejido cerebral/min en un adulto joven) (Basil F. Matta, 2011). El flujo sanguíneo cerebral (FSC) se refiere a ese 12-15% de sangre destinada del gasto cardiaco que atraviesa la circulación cerebral por unidad de tiempo, oscila entre 20 ml/100g/min en la sustancia blanca y 70 ml/100g/min en la sustancia gris (Basil F. Matta, 2011). El FSC <23-20 ml/100 g/min produce isquemia cerebral y la muerte tisular es irreversible cuando el FSC cae por debajo de 8-10 ml/100 g/min (Basil F. Matta, 2011; Schöder et al., 1996).

#### **1.4 Regulación del FSC**

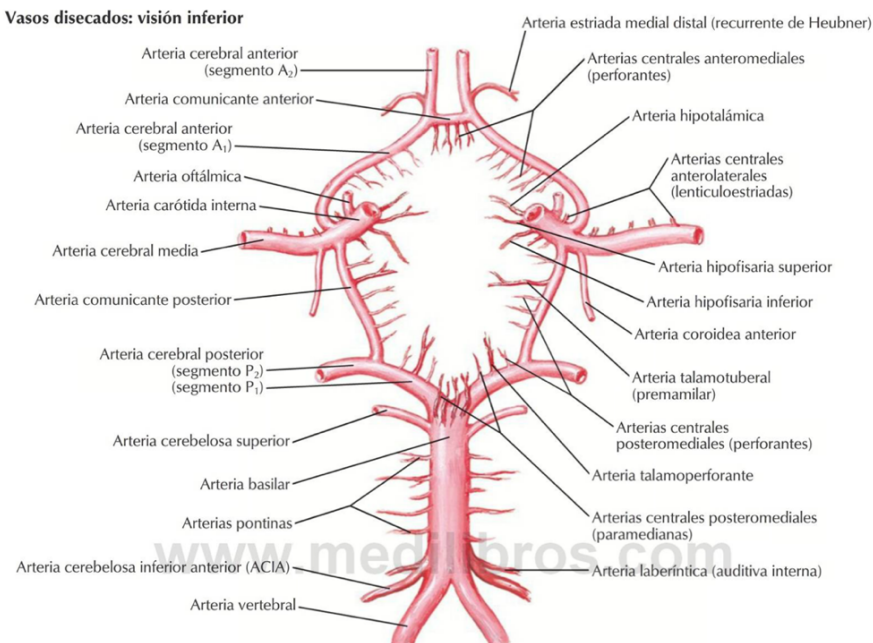
La regulación del flujo sanguíneo cerebral es extremadamente compleja y la mayoría de información disponible es derivada de estudios en animales o in vitro. Para fines didácticos, las hipótesis de mecanismos se pueden dividir en intrínsecas (acople

con la TMC) y extrínsecas (autoregulación por la PAM, modificaciones en el diámetro vascular y la viscosidad sanguínea)(Silvio Taccone et al., 2013).

De otra forma, la regulación del FSC se puede describir por medio de varios principios físicos aplicados a la hemodinamia de fluidos (Basil F. Matta, 2011). La ley de Ohm predice que el flujo (Q) es proporcional al gradiente de presión entre la entrada y la salida ( $\Delta P$ ) dividido por la resistencia al flujo (R):  $Q = \Delta P/R$ . La presión de perfusión cerebral (PPC) es la diferencia entre la presión arterial de entrada (PAM) y la presión venosa de salida (por lo general dada por la PIC) .

La ley de Hagen-Poiseuille se representa matemáticamente como  $Q = (\pi r^4 \Delta P)/8\eta L$ , donde la PPC es  $\Delta P$ , la viscosidad sanguínea es  $\eta$ , el radio del vaso es r, el FSC es Q y la longitud del vaso es L. Esta ley muestra que, si bien la PPC es un determinante importante del FSC, las modificaciones en el radio del vaso tienen un efecto elevado a la cuarta potencia, además sugiere el papel de la viscosidad sanguínea como otro determinante del flujo (Basil F. Matta, 2011; Ruskin et al., 2014).

**Figura 4**  
Representación del polígono de Willis



Fuente: Tomado de Netter et al., (2014), disponible en [www.medilibros.com](http://www.medilibros.com)

## Acople flujo-metabolismo

La regulación intrínseca del flujo, conocida como el acoplamiento flujo-metabolismo, según el cual la CMRO<sub>2</sub> y consumo de glucosa regula directamente el FSC mediante la modificación de las resistencias cerebrales vasculares locales.

La activación de la corteza occipital por estimulación visual provoca un aumento inmediato del 20-30% en el FSC, a través de la arteria cerebral posterior medido con doppler transcraneal (Rosengarten et al., 2001).

Los mecanismos precisos responsables de este acoplamiento siguen sin ser dilucidados en humanos, de modelos animales se ha extrapolado el concepto de unidad neurovascular intrínseca en el que las dendritas o prolongaciones de los astrocitos desenvainan ampliamente las arteriolas cerebrales y no solo forman parte de la barrera hematoencefálica, si no que a través del vínculo entre las sinapsis neuronales y la vasculatura cerebral pueden participar; como mediadores de las alteraciones en las concentraciones de metabolitos locales (potasio (K<sup>+</sup>), hidrógeniones (H<sup>+</sup>), lactato, adenosina y glutamato) que han demostrado efecto directo sobre el tono vascular o bien en la generación de sustancias químicas vasoactivas (péptido intestinal vasoactivo (VIP)), óxido nítrico (NO), sustancia P, productos del ácido araquidónico y dopamina) (Silvio Taccone et al., 2013).

Por ejemplo, el aumento de la actividad sináptica en las neuronas hace que se libere glutamato, la activación de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) en los astrocitos conduce a la liberación de ácido araquidónico (AA) que posteriormente forma prostaglandinas y ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), que mediante la activación de L-arginina produce NO, un potente vasodilatador cerebral (Willie et al., 2014)(ver Figura 6).

El propio lactato mostró cierto efecto vasodilatador in vitro sobre las arteriolas cerebrales y podría contribuir a modular la perfusión cerebral en respuesta a la demanda de las células cerebrales (Willie et al., 2014).

## **Autoregulación de la PAM**

La vasculatura cerebral es capaz de mantener constante el FSC a través de un amplio rango de PAM (de 50 a 150 mmhg) o PPC (de 60 a 160 mmhg), alterando sus diámetros en un proceso denominado autorregulación cerebral (AC), en condiciones normales, un aumento de la PAM induce vasoconstricción mientras que una reducción de la PAM produce vasodilatación (Basil F.Matta, 2011). La curva de la relación presión vs flujo descrita inicialmente por Lassen en 1959 tiene forma trifásica (ver Figura 4), por debajo y por encima de este rango, el FSC es dependiente de la presión de impulso, llevando a isquemia e hiperemia respectivamente (Lassen, 1959; Silvio Taccone et al., 2013).

Uno de los primeros mecanismos descritos con popularidad en la literatura médica fue la teoría miogénica vascular por Bayliss et al. en 1902, quien demostró que las modificaciones del tono del músculo liso arteriolar son provocadas por cambios en la presión transmural (Wallis et al., 1996). En consecuencia, un aumento de la presión transmural estiraría el músculo liso de la pared vascular, activando canales de cationes sensibles a estiramiento y activando vías de señalización que terminan en vasoconstricción (Wallis et al., 1996).

Estudios más recientes en seres humanos señalan que existe una variación interindividual en los rangos de AC, la capacidad de autorregulación es más eficaz en el intervalo por encima de la PAM basal y en mucho menor medida por debajo de la PAM basal, además de las hipótesis clásicas sobre el mecanismo miogénico y neurogénico, existe una interdependencia con otros factores como la influencia de los gases arteriales, la PPC y la TMC (Lidington et al., 2021; Wallis et al., 1996). El estudio y la interpretación del impacto relativo de cada variable es difícil y aún más considerando las modificaciones que sufre la homeostasis cerebral en el contexto de injuria cerebral aguda (ICA) como HSAa o patología crónica como hipertensión arterial sistémica (Willie et al., 2014).

## **Mecanismo neurogénico**

Existe probablemente una inervación e influencia del sistema nervioso autónomo (SNA) en los vasos sanguíneos cerebrales a través de un suministro intrínseco y extrínseco; el primero que relaciona la comunicación de los núcleos del locus ceruleus y del rafe dorsal con los astrocitos en la unidad neurovascular anteriormente descrita. Además, existen fibras neuronales extrínsecas que se pueden resumir en tres grupos: el primero consiste en neuronas simpáticas (productoras de norepinefrina y neuropeptido Y) provenientes principalmente del ganglio cervical superior que está bajo influencia del núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo y la médula ventrolateral rostral (RVLM) en el bulbo, el segundo consiste en neuronas parasimpáticas de los ganglios esfeno-palatinos y óticos (que producen acetilcolina y VIP), el tercero consiste en fibras sensoriales procedentes del ganglio trigémino (que producen sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina) (Giorgi et al., 2020; Lidington et al., 2021) (ver Figura 6).

Brassard et al. informaron la expresión de receptores  $\alpha_{1/2}$  en las arterias cerebrales y que su número se reducía progresivamente desde las grandes arterias extracraneales e intracraneales hasta las pequeñas arteriolas piales; además, los receptores  $\beta$  se expresaban predominantemente en las arteriolas parenquimatosas cerebrales (Brassard et al., 2017). Otro estudio no encontró pruebas significativas de receptores  $\alpha_1$  en vasos de mediano calibre cerebrales (Nakai et al., 1986). Los intentos de manipular el FSC mediante estas vías en modelos experimentales no arrojan resultados consistentes.

El estímulo y bloqueo del nervio cervical superior ha demostrado aumento y disminución de las RVC, actualmente se está llevando a cabo un estudio experimental en humanos para valorar el efecto del bloqueo del nervio cervical superior en disminuir la incidencia o severidad de vasoespasmo en HSAa de arteria cerebral media (ACM) (identificación del trial: NCT04439760).

La desregulación de SNA tras la HSAa explica en parte el desarrollo de complicaciones extracraneales como disfunción cardíaca, renal y pulmonar, se cree además que participa en la fisiopatología del vasoespasmo e isquemia cerebral tardía

(Hasegawa et al., 2022). En el apartado de complicaciones de HSAa se ampliará información al respecto.

## **Temperatura**

La disminución de la temperatura reduce el metabolismo cerebral y por consiguiente el FSC, lo contrario ocurre cuando aumenta la temperatura. Por cada grado Celsius por debajo de la temperatura normal, disminuye 5-7% la TMC y el FSC (Basil F. Matta, 2011; Polderman, 2009). La hipotermia puede causar supresión completa del electroencefalograma (EEG) a temperaturas variables dependiendo de diversos factores, aunque clásicamente se describe que por sí sola, entre 18 y 25 °C, la supresión eléctrica se alcanza y la TMC es menos del 10% del basal. El papel de la hipotermia en el microambiente neuronal en injuria cerebral aguda será revisado posteriormente al detallar su papel en neuroprotección.

Por otra parte, la hipertermia aumenta la TMC y el FSC entre 37 y 42 °C, tras lo cual se produce la degradación de proteínas con la consiguiente disminución de la CMRO<sub>2</sub> (Basil F. Matta, 2011).

## **Reactividad a la PaCO<sub>2</sub>**

El FSC es extremadamente sensible a los cambios en la PaCO<sub>2</sub>. La relación suele ser una curva sigmoidea con meseta inferior y superior (ver Figura 5). En el rango de 25mmhg a 60mmhg la relación es lineal, con un aumento o disminución de 1 a 2 ml/100 g/min por cada 1mmhg de cambio en la PaCO<sub>2</sub>. Al llegar a la meseta superior, el FSC es casi el doble, mientras que la meseta inferior se alcanza tras una vasoconstricción máxima de un 20% con respecto al valor basal de los vasos; sin embargo, se traduce en una disminución de hasta un 60% de FSC (Godoy et al., 2021; Tameemm & Krovvidi, 2013).

Estos cambios son más pronunciados en la sustancia gris que en la blanca y se producen debido al cambio en la concentración de H<sup>+</sup> en el intersticio. La barrera hematoencefálica (BHE) es permeable al dióxido de carbono, que se difunde fácilmente

a través de ella, por tanto, disminuye el pH extracelular. Esto afecta directamente la musculatura lisa vascular y provoca su dilatación. En modelos animales e in vitro, los cambios en el pH sanguíneo no han demostrado alterar el FSC al mantenerse la normocapnia; sin embargo, las modificaciones del pH intersticial sí y pareciera que la adenosina y canales de  $K^+$  juegan un papel importante, aunque no único (Silvio Taccone et al., 2013).

## **Vasoreactividad al O<sub>2</sub>**

Se suele tener el concepto derivado de estudios en animales de que el FSC no cambia hasta que los niveles de PaO<sub>2</sub> caen por debajo de aproximadamente 50 mmhg, pero aumenta bruscamente con reducciones adicionales (Willie et al., 2014). Sin embargo, datos de Doppler Transcraneal (DTC) en humanos sugieren umbrales cerebrales para la vasodilatación hipóxica cerebral de hasta 63 mmhg (~89-90% de saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>))(Basil F. Matta, 2011). Este comportamiento no lineal se debe a la forma sigmoidea de la curva de disociación de hemoglobina (hb)-O<sub>2</sub> donde en la meseta superior las modificaciones de la PaO<sub>2</sub> tienen poco efecto en la saturación de O<sub>2</sub> de la hemoglobina y el CaO<sub>2</sub> (contenido arterial de oxígeno). Además, la respuesta del FSC al O<sub>2</sub> parece estar determinada por el CaO<sub>2</sub> principalmente, se ha reportado que la exposición al monóxido de carbono, la anemia aguda o crónica y la hemodilución producen un aumento del FSC (condiciones que cursan con SaO<sub>2</sub> normal y CaO<sub>2</sub> bajo)(Willie et al., 2014).

La respuesta vasodilatadora a la hipoxemia parece mostrar poca adaptación con el tiempo, pero puede ser modulada sustancialmente por los niveles de PaCO<sub>2</sub>, la hipercapnia aumenta y la hipocapnia disminuye la sensibilidad cerebrovascular a la hipoxia, además de desplazar la curva de disociación hb-O<sub>2</sub>. El efecto individual de la CaO<sub>2</sub> y PaO<sub>2</sub> es difícil de aislar debido a la respuesta ventilatoria a la hipoxia, que lleva a hipocapnia con el consiguiente aumento de las RVC (Willie et al., 2014). Algunos estudios en animales han evaluado la respuesta del FSC a la hipoxia normocápnic y han informado aumentos entre el 0,5 y el 2,5% del FSC por punto porcentual de reducción de la SaO<sub>2</sub>; sin embargo, existen diferencias considerables entre estudios y la

reactividad al O<sub>2</sub> a su vez pareciera ser variable en las diferentes regiones del cerebro (Basil F. Matta, 2011).

Se han publicado resultados contradictorios sobre los efectos de la hiperoxia en la perfusión cerebral; la hiperoxia moderada induce una leve disminución del FSC en voluntarios sanos, mientras que la ventilación con un 100% de oxígeno solo tiene efectos mínimos sobre el FSC en pacientes con traumatismo craneoencefálico (Willie et al., 2014). Los posibles efectos deletéreos o terapéuticos de la hiperoxia y qué niveles de PaO<sub>2</sub> se debe buscar se discutirá más adelante en el capítulo de manejo.

### **Viscosidad sanguínea**

La viscosidad puede variar con el hematocrito u otros procesos que alteran la composición celular de la sangre, también varía inversamente con el diámetro del vaso. Esto se debe al aumento del gradiente de velocidad del flujo laminar a medida que disminuye el tamaño del vaso, un parámetro conocido como velocidad de cizallamiento. Para una velocidad sanguínea dada, las tasas de cizallamiento son mayores en los vasos más pequeños y en consecuencia la viscosidad aparente es menor en la microcirculación. Este efecto se conoce como el efecto Fahraeus-Lindquist (Basil F. Matta, 2011).

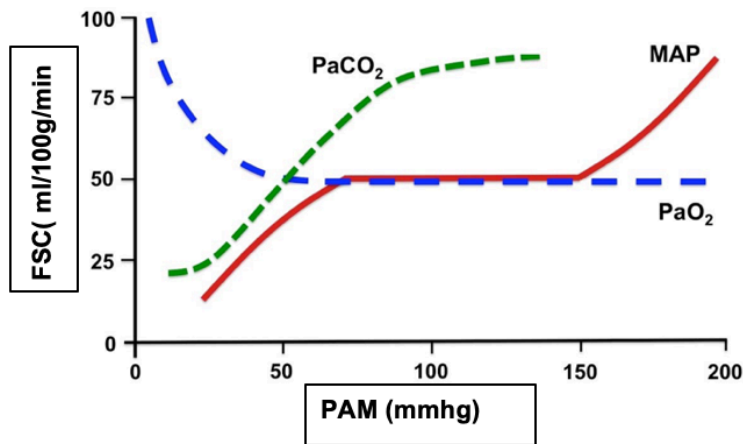
En individuos sanos, con autoregulación intacta, los cambios en el hematocrito y la viscosidad de la sangre tienen efectos mínimos sobre el FSC (Lenz et al., 2001; Lidington et al., 2021). Sin embargo, en el contexto de ICA, la reducción o aumento de la viscosidad sanguínea tiene efectos hemodinámicos reológicos y metabólicos que pueden alterar la balanza de aporte y demanda de oxígeno (Song et al., 2017).

En condiciones de hipoperfusión, una PPC baja provoca un estado de flujo bajo que da lugar a una vasodilatación compensatoria y en estas circunstancias la disminución de la viscosidad de la sangre puede mejorar el FSC. Algunos estudios han sugerido que la hemodilución moderada a un hematocrito del 30-35% puede mejorar el resultado neurológico al aumentar el FSC; sin embargo, una reducción del hematocrito también puede resultar en una reducción en el CaO<sub>2</sub> y dado que los resultados clínicos en el contexto de la isquemia aguda no han sido uniformemente exitosos, este enfoque

no se recomienda (Lidington et al., 2021). Existe también la hipótesis de que tras una transfusión sanguínea no indicada, de forma contraproducente lejos de mejorar la  $CaO_2$ , podría disminuir el FSC debido a un aumento en la viscosidad sanguínea (Lidington et al., 2021).

### Figura 5

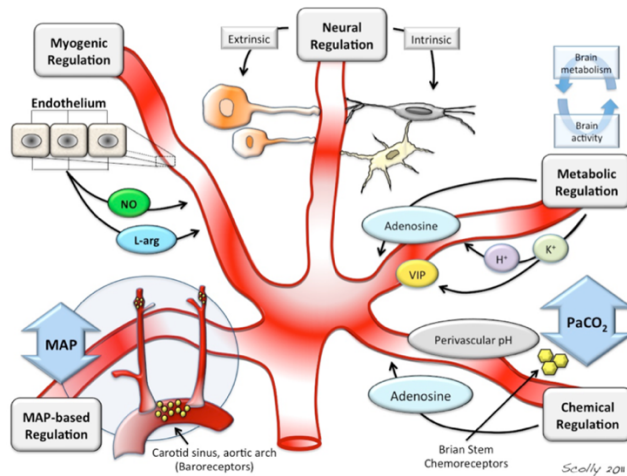
Representación esquemática de las variaciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) asociadas a los cambios de la presión arterial media (PAM, línea roja), la tensión arterial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ , línea punteada verde) y la tensión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ , línea punteada azul)



Fuente: Adaptado de Silvio Taccone et al., (2013).

### Figura 6

Representación esquemática de los múltiples mecanismos de control cerebrovascular (ver texto)



Fuente: Tomado de Silvio Taccone et al., (2013).

## Capítulo 2: Generalidades y Fisiopatología de la HSAa

### 2.1 Definición, Epidemiología y Fisiopatología del Aneurisma Cerebral

#### Definición

Los aneurismas cerebrales arteriales se definen como dilataciones focales adquiridas de la pared arterial que ocurren en puntos de riesgo a lo largo de la circulación cerebral. La mayoría de los aneurismas cerebrales son silenciosos y se pueden encontrar incidentalmente en estudios de neuroimagen o en autopsias (Brisman et al., 2006). Estos representan la principal causa de hemorragia subaracnoidea espontánea o no traumática. Con mayor frecuencia (85%) la HSAa es causada por ruptura de aneurismas saculares, los aneurismas fusiformes (circunferenciales) y micóticos (infecciosos) están presentes en un pequeño porcentaje de casos (Toth & Cerejo, 2018).

#### Epidemiología

La prevalencia mundial de aneurismas cerebrales no rotos es de aproximadamente el 3.2 %, con una edad media de 52 años y una proporción general de género de 1:1 (Vlak et al., 2011). Esta proporción cambia significativamente después de los 50 años, con un predominio femenino cada vez mayor que se acerca a 2:1, lo que se

creo se debe a la disminución de los estrógenos circulantes que provoca una reducción en el contenido de colágeno endotelial.

La tasa de ruptura que causa HSA es de alrededor de 7.9 por 100,000, siendo más alta en ciertas poblaciones como los polacos, finlandeses y japoneses (Etminan et al., 2019). Se considera que la mortalidad general por HSA aneurismática es de 0.4 a 0.6 % de las muertes por cualquier causa, con una mortalidad aproximada de 20% y una morbilidad adicional de 30 a 40% en pacientes con ruptura conocida (Le Roux & Wallace, 2010; Śliwczyński et al., 2023; Venkatasubba Rao et al., 2020).

### **Fisiopatología del aneurisma cerebral**

Existen tres capas en la pared vascular: la íntima, la media y la adventicia. La capa más interna, la íntima, está compuesta por una sola capa de células endoteliales en la parte luminal del vaso y está en contacto directo con el flujo sanguíneo. La lámina elástica interna es una membrana de fibras elásticas que separa la íntima de la media. La media contiene láminas concéntricas de células de músculo liso y colágeno (en su mayoría tipo III). Las células de músculo liso ayudan a generar y regular la producción de la matriz extracelular (MEC), formada por elastina, colágeno, proteoglicanos y fibrilina. La lámina elástica externa separa la adventicia de la media. La adventicia, la capa más externa, está formada por colágeno de tipo I, elastina, fibroblastos, nervios y la vasa vasorum (Abbate et al., 2022).

Las arterias y arteriolas cerebrales tienen ciertas diferencias histológicas que las hacen más susceptibles a la formación de lesiones aneurismáticas. Su adventicia es de menor grosor en comparación con arterias extracraneales de similar calibre, la túnica media cuenta con menos elastina, una membrana elástica externa discontinua y fibras musculares más delgadas (Abbate et al., 2022). La pérdida de la lámina elástica interna con disrupción de la media y degeneración de la MEC es el cambio patológico clásico observado en los aneurismas saculares. Cabe destacar que, en las bifurcaciones de los vasos cerebrales, se ha demostrado que las porciones apicales de los vasos carecen de

células de músculo liso (denominado en la literatura rafé medial)(Abbate et al., 2022; Staarmann et al., 2019).

El desarrollo del aneurisma en sí parece estar relacionado con un aumento en las fuerzas de cizallamiento sobre la lámina elástica interna en los puntos de bifurcación, lo que provoca el debilitamiento de la pared arterial debido a defectos en las proteínas estructurales (Staarmann et al., 2019). También la inflamación mediada por células T y macrófagos causa cambios histológicos dentro de la pared vascular que contribuyen a la formación y crecimiento de los aneurismas. El proceso se acelera y amplifica en pacientes con ciertos factores de riesgo adquiridos como hipertensión arterial sistémica (HTA), tabaquismo y consumo de drogas de abuso como cocaína, metanfetaminas y derivados de esteroides (Abbate et al., 2022; Chang et al., 2013; Haddad et al., 2021).

También poseen mayor riesgo de HSAa los pacientes con antecedente de HSAa y antecedente heredofamiliar, aquellos con aneurismas no rotos conocidos (siendo el tamaño y localización factores importantes del riesgo de ruptura)(Chethan P et al., 2012; Zuurbier et al., 2021). Varias enfermedades monogénicas están asociadas con el desarrollo de aneurismas cerebrales, incluyendo la poliquistosis renal autosómica dominante, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, el síndrome de Loeys Dietz y el enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II (Abbate et al., 2022; Staarmann et al., 2019).

La rotura del aneurisma intracraneal se produce principalmente debido a desbalance en la presión transmural sobre la pared arterial debilitada, por ejemplo, en caso de aumento repentino de la presión arterial cerebral o una disminución súbita y excesiva de la PIC (D. Sharma, 2020a; Staarmann et al., 2019). Esto da lugar a una comunicación libre entre el espacio intravascular y el subaracnoideo con la consiguiente extravasación de sangre al espacio subaracnoideo. Este proceso es responsable de la cefalea intensa de aparición súbita y de la pérdida transitoria (o permanente) de conciencia (Malhotra et al., 2018).

## **2.2 Clasificación de Aneurismas Cerebrales**

Los aneurismas cerebrales pueden ser clasificados con base en su tamaño. De esta manera pueden agruparse en pequeños si miden menos de 5 mm; medianos, de más de 5 mm hasta 10mm; grandes, de más de 10mm hasta 25mm; gigantes, mayores de 25mm y de cuello ancho cuando son mayores de 4mm o tienen una relación cúpula/cuello  $<2$  (Merritt et al., 2021).

Con base en la angioarquitectura y las posibles propiedades reológicas, estos pueden ser divididos en 2 grupos: fusiformes y saculares. Los aneurismas fusiformes se pueden subdividir en 2 tipos: simples (sin rama vascular) y complejos (una o más ramas laterales). Los aneurismas saculares se pueden subdividir en 3 grupos: los que no se asocian a una rama vascular, los que se asocian a una rama lateral y los que se localizan en una bifurcación. Cada una de estas categorías de aneurismas podría clasificarse adicionalmente en función de su asociación con un vaso conductor, primario, secundario, terciario o de rama lateral (Pritz, 2011).

A su vez, los aneurismas se pueden clasificar según su ubicación; para su estudio inicial se dividen en circulación anterior, que incluye carótidas internas, cerebral media (ACM) y cerebral anterior; en circulación posterior que incluye arteria vertebral, las arterias cerebelosas, basilar y cerebrales posteriores (ver Figuras 7 y 8). En el recorrido de la carótida interna en el espacio subaracnoideo, justo distal del anillo carotídeo, existen 5 lugares en donde se producen los aneurismas más frecuentemente: 1) superior en el origen de la arteria oftálmica, 2) en la pared medial a nivel de la arteria hipofisiaria superior, 3) en la pared posterior a nivel de la arteria comunicante posterior, 4) más distal y posterior a nivel de la arteria coroidea anterior y 5) en la bifurcación y nacimiento de las ACM y cerebral anterior. Si se toman en cuenta estos sitios, 35% de los aneurismas nacen de la arteria carótida interna. Esta es la arteria que presenta con mayor frecuencia aneurismas (Türe, 2020). La segunda arteria con mayor frecuencia es la a. comunicante anterior. Posiblemente en gran parte por ser el segmento del polígono de Willis con mayores variantes anatómicas y hemodinámicas (Türe, 2020). La ACM corresponde a otro de los sitios más afectados, en su bifurcación.

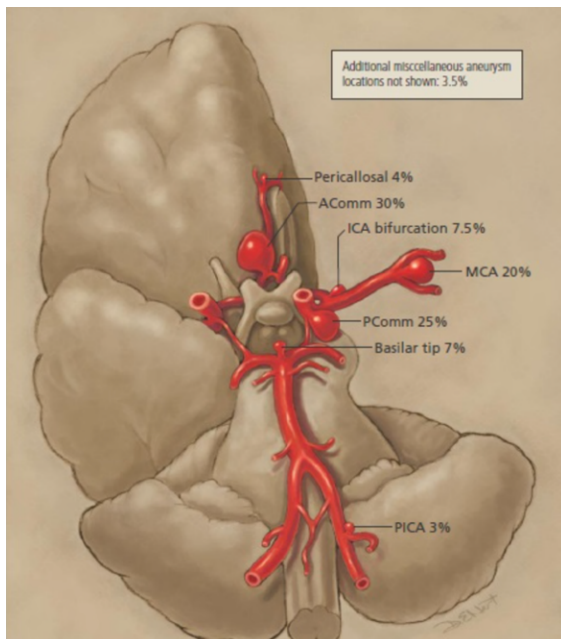
Dependiendo del autor, la literatura presenta porcentajes de incidencia de aneurismas que varían discretamente entre la ACM y la comunicante anterior, que van desde un 20% hasta un 30% (Brisman et al., 2006). El resto se distribuye en ramas

distales de la arteria cerebral anterior y sus distintas porciones. Si se suman las frecuencias de los aneurismas de circulación anterior llegan a ser del 85 al 95 % (Malhotra et al., 2018; Toth & Cerejo, 2018; Wilkinson et al., 2019).

Los aneurismas de circulación posterior se encuentran con mayor frecuencia a nivel del tope de la arteria basilar y su relación con las arterias cerebrales posteriores y cerebelosas superiores comprenden un 10% de los aneurismas intracraneales. Cerca de un 5% ocurre entre las arterias vertebrales y cerebelosas postero inferiores. Estos aneurismas por su localización y relación con estructuras del tallo cerebral presentan mayores dificultades técnicas para su abordaje quirúrgico (Türe, 2020; Wang et al., 2015). Los lugares más frecuentes de rotura de estos aneurismas son la arteria comunicante anterior (30%), comunicante posterior (25%) y la ACM (20%) (ver Figura 7) (Brisman et al., 2006).

### Figura 7

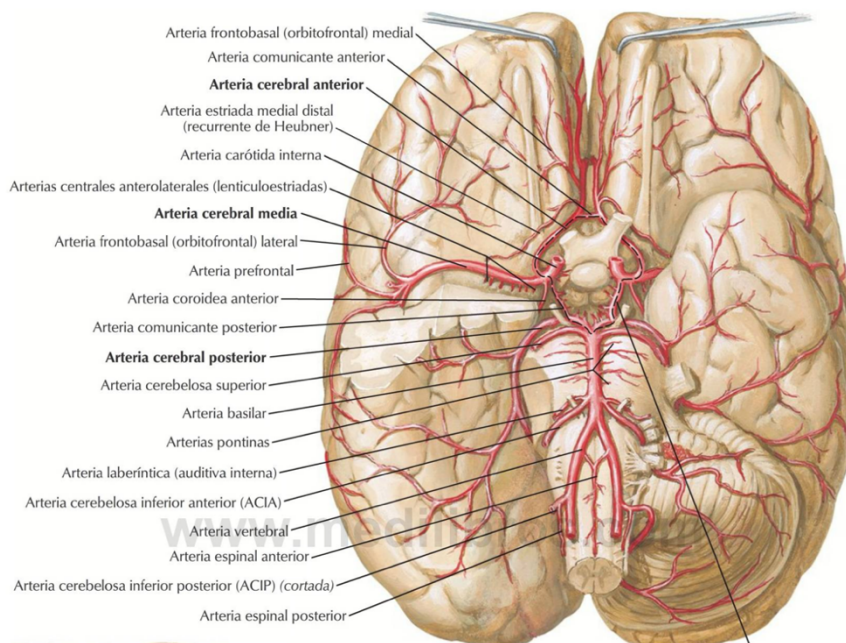
Distribución por frecuencia (%) de aneurismas intracraneales



Fuente: Tomado de Brisman et al., (2006).

### Figura 8

Representación del polígono de Willis en el cerebro



Fuente: Tomado de Netter et al., (2014), disponible en [www.medilibros.com](http://www.medilibros.com)

### 2.3 Diagnóstico de HSAa

Un diagnóstico rápido y preciso de HSAa es fundamental para iniciar el tratamiento adecuado y mejorar los resultados (Marcolini & Hine, 2019). El diagnóstico implica una combinación de evaluación clínica, estudios de imagen y pruebas de laboratorio.

La evaluación clínica puede incluir un examen físico y neurológico completo para evaluar signos y síntomas de HSA, como el dolor de cabeza en trueno que alcanza pico máximo en 1 a 5 minutos, descrito como “la peor cefalea de la vida”, rigidez de cuello, náuseas y vómitos, fotofobia y datos de alteración de la función cerebral (alteración de conciencia, déficit focal o convulsiones)(Henderson Robert et al., 2022).

El primer paso en el diagnóstico tras la sospecha clínica de hemorragia subaracnoidea es una tomografía computarizada (TC) de cabeza sin contraste, la cual se ha documentado una sensibilidad del 98,7% con un intervalo de confianza entre 97,1%-99,4% en las primeras 6 horas (Marcolini & Hine, 2019). Si la TC es negativa y han pasado más de 6 horas desde el inicio de los síntomas, se debe considerar una punción lumbar (PL) a partir de las 12 horas desde el inicio de síntomas (Henderson Robert et al., 2022). Si ambos exámenes son negativos, eliminan con una sensibilidad

cercana al 100% el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea siempre y cuando ambos exámenes se realicen dentro de las dos semanas del evento (Henderson Robert et al., 2022).

Se deben cumplir algunos criterios que garantizan la sensibilidad de las pruebas:

1. La TC debe ser de tercera generación o superior,
2. Los cortes deben ser de 5 mm o menos,
3. El radiólogo debe contar con experiencia en neurorradiología y
4. El hematocrito debe ser superior al 30%.

Con respecto a la PL, la xantocromía es patognomónica de HSA y se detecta por inspección visual del tubo de LCR frente a un tubo de agua o mediante espectrofotometría (Henderson Robert et al., 2022; Marcolini & Hine, 2019). En caso de que el líquido sea rojizo, el recuento de glóbulos rojos (RGR)  $>2000 \times 10^6$  en el cuarto tubo ha demostrado diferenciar HSA de una punción traumática (Perry et al., 2015).

En los casos que se presentan más de dos semanas después del inicio del dolor de cabeza o haya contraindicaciones para la PL, se debe valorar por el equipo especializado realizar pruebas adicionales como angiotomografía computarizada (ATC) o angiografía por resonancia magnética (Henderson Robert et al., 2022).

En general la sensibilidad de todas las pruebas de diagnóstico para la hemorragia subaracnoidea depende del tiempo desde el inicio del sangrado. Esto se debe a la producción y reabsorción constantes de LCR con una tasa de recambio de 0.3-0.4 ml/min (Basil F.Matta, 2011). Es por esto que la TC y PL son muy sensibles al inicio del sangrado pero pierden sensibilidad con el tiempo. Los glóbulos rojos presentes en el LCR experimentan lisis, lo que produce productos de descomposición como la bilirrubina y la oxihemoglobina, un proceso que lleva tiempo, lo que explica que la xantocromía (presencia de bilirrubina en LCR) no sea sensible al inicio, pero se vuelva cada vez más sensible después de algunas horas (Marcolini & Hine, 2019).

En la última década, la ATC cerebral ha pasado a formar parte del debate para descartar la HSA como medio no invasivo, de detectar aneurismas y resaltar la anatomía vascular con información valiosa para la toma de decisiones de un consiguiente aseguramiento del aneurisma, la ATC tiene muchas ventajas. Al igual que la TC craneal sin contraste, los avances en neuroimagen han demostrado que la ATC tiene una

sensibilidad de hasta el 98% y una especificidad del 100% para los aneurismas en pacientes con HSA conocida (McCormack & Hutson, 2010).

Algunos autores proponen la ATC como alternativa a la PL tras una TC sin contraste negativa (Meurer et al., 2016). Sin embargo, existe la preocupación por los hallazgos incidentales y los falsos positivos dada la prevalencia general de aneurismas intracraneales de hasta 5% (Brisman et al., 2006; McCormack & Hutson, 2010), además la sensibilidad de la ATC para aneurismas <4mm desciende hasta 92%(Marcolini & Hine, 2019). Otras técnicas de imagen relacionadas con resonancia magnética como angioresonancia con contraste o tecnologías de resonancia más avanzadas libres de medio de contraste muestran resultados alentadores aun en aneurismas pequeños; sin embargo, su disponibilidad sigue siendo limitada en muchas latitudes (M.-H. Li et al., 2011).

La regla Ottawa para la HSA incorpora una lista de características sobre la demografía y la presentación clínica para desencadenar pruebas diagnósticas adicionales: edad igual o superior a 40 años, pérdida de conciencia presenciada, cefalea de inicio súbito o aparición de la cefalea durante el esfuerzo, rigidez o flexión limitada de cuello en la exploración. Esta escala solo se aplica a pacientes alertas mayores de 15 años, con cefalea grave no traumática nueva que alcance una intensidad máxima en el plazo de 1 hora y sin nuevos déficits neurológicos, antecedentes de aneurismas, HSA, tumores cerebrales o cefaleas recurrentes. Esta escala permite a los médicos descartar la HSA sin necesidad de realizar una TC en pacientes de bajo riesgo (ninguna de las características anteriormente descritas) o indicaría una TC para continuar el abordaje diagnóstico de HSAa u otra hemorragia en pacientes de alto riesgo (revalidada con una sensibilidad para la HSA de hasta 100% (IC 95% 94.6%-100%), especificidad del 13.6% (IC 95% 13.1%-15.8%) por Perry et al en 2017) (Perry et al., 2017)(Claassen & Park, 2022a).

## **2.4 Abordaje Inicial y Estratificación del Paciente con HSAa**

La realización de un estudio de imagen no debe retrasar el manejo oportuno y la valoración por un equipo multidisciplinario. Una vez hecho el diagnóstico o bien cuando

no hay disponibilidad de un estudio de imagen confirmatorio, se debe considerar el traslado a centros de alto volumen de casos al año (definidos por algunos autores como >20 casos de HSAa al año), lo cual se asocia con menor mortalidad hospitalaria y mejores resultados neurológicos al egreso (McNeill et al., 2013; Rush et al., 2017). Lindgreen et al. (2019) encontró diferencias significativas en resultados entre centros de bajo volumen definidos como <41 casos al año, vs aquellos centros con >41 casos (volumen intermedio) y > 70 casos (volumen alto).

El manejo médico inicial debe ir intencionado en instaurar y mantener las medidas generales de neuroprotección de las cuales habrá una referencia a profundidad más adelante. La evaluación neurológica seriada y la monitorización neurológica deben realizarse con regularidad (Muehlschlegel, 2018). Basado en recomendaciones de expertos, se debe sedar, asegurar vía aérea y colocar en ventilación mecánica los pacientes con HSAa y escala de Glasgow  $\leq 8$  y/o protección inadecuada de la vía aérea o insuficiencia respiratoria y aquellos con agitación severa pese a sedación moderada y analgesia adecuada (Picetti et al., 2022).

La reversión de la anticoagulación con prontitud se recomienda, extrapolado de datos en otros tipos de hemorragias intracraneales y por ende bajo las estrategias recomendadas en esta población por guías recientes (Connolly et al., 2012a; Frontera et al., 2016; Greenberg et al., 2022; Henderson Robert et al., 2022). Algunas metas basadas en recomendación de expertos sugieren la utilización de pruebas viscoelásticas, mantener un conteo plaquetario  $> 100.000/\text{mm}^3$  y un TP/TPT  $< 1.5$  con respecto al basal o a los valores de referencia (Picetti et al., 2022).

La cefalea es un síntoma difícil de tratar en HSAa, con una prevalencia de dolor severo (definido como 10/10 en las escalas visual analógica (EVA) y conductual de dolor, BPS de sus siglas en inglés) hasta del 90% en algún momento del internamiento (Morad et al., 2016). Se debe buscar escalas de EVA o BPS  $< 4$ , aunque no existen recomendaciones actuales ni evidencia robusta sobre el tratamiento específico de la cefalea en este contexto, la mayoría de autores basados en cohortes pequeños y por su perfil farmacológico y experiencia de uso recomiendan un abordaje multimodal con acetaminofén como primera línea hasta dosis de 3-4 gramos/día con vigilancia de la función hepática (Barpujari et al., 2021; Hile & Cook, 2020), los opiodes suelen ser la

segunda línea de tratamiento aunque por sí solos no han demostrado ser eficaces en el control de la cefalea.

Por lo general se utilizan opiodes de acción corta y titulables como fentanilo y remifentanilo; sin embargo, también se describe la utilización de morfina, oxicodona, codeína y tramal (Viswanathan et al., 2021). En una población de 20 pacientes aleatorizados, dosis bajas de fentanilo (1-2 ug/kg/día) en el periodo posoperatorio se asociaron con un control adecuado de la cefala sin aumento de efectos adversos (Terakado et al., 2020). El tramal aunado a su efecto clínico y perfil de efectos adversos poco predecible, se ha asociado con la disminución del umbral convulsivo y no se recomienda en este grupo de pacientes (Barpujari et al., 2021; Meurer et al., 2016).

Tomando en consideración sus posibles efectos adversos como náuseas, enlentecimiento de tránsito intestinal, retención de orina, depresión respiratoria, somnolencia, constricción pupilar y cada vez más pruebas que sugieren que el alivio del dolor con opiáceos es inadecuado y se asocian a numerosos efectos secundarios perjudiciales en estos pacientes, se deben utilizar los opioides con cautela y considerar otras terapias como metamizol, pregabalina, sulfato de magnesio y terapias no farmacológicas (Hile & Cook, 2020; Maciel et al., 2022).

Algunos estudios con muestras pequeñas de pacientes arrojan datos prometedores con respecto a pregabalina, sulfato de magnesio y a la combinación de acetaminofén/codeína (Hile & Cook, 2020; Lionel et al., 2019). La información con respecto al metamizol en este contexto es muy limitada, un estudio cohorte retrospectivo de 192 pacientes reportó su uso frecuente y la asociación con mejores resultados, resaltando la necesidad de investigar sobre su seguridad y eficacia en esta población (Solar et al., 2022).

En los últimos años se han investigado intervenciones no farmacológicas con resultados positivos, sobre todo en casos refractarios al tratamiento. La terapia con acupuntura, el bloqueo bilateral de la fosa pterigopalatina, bloqueo bilateral del nervio occipital mayor y bloqueo de cuero cabelludo o de scalpe han demostrado en estudios pequeños disminuir significativamente las escalas clínicas del dolor y la dosis de otros tratamientos farmacológicos incluyendo opioides (Doğan, 2018; Smith et al., 2021; Venkatesulu et al., 2019).

No se recomienda utilizar antiinflamatorios ni esteroideos por el riesgo de resangrado a menos que el aneurisma haya sido asegurado, en cuyo caso el ketokoralato por un máximo de 5 días, se ha asociado con un adecuado control del dolor sin un aumento de efectos adversos (Dietzel et al., 2019). La utilización de fármacos antimigrañosos como triptanes, ergotamínicos y cafeína no se recomiendan considerando su mecanismo de acción y el riesgo de vasoespasmo cerebral temprano; sin embargo, en general esta recomendación esta basada en recomendación de expertos (Hile & Cook, 2020).

Si se necesitan fármacos antieméticos, debe preferirse setrones y evitar dimenhidrato por su efecto en el estado neurológico. Las heces deben mantenerse blandas utilizando laxantes, preferiblemente con lactulosa (Barpujari et al., 2021).

La evidencia con respecto al tiempo ideal para asegurar el aneurisma, sugiere mejores resultados con el tratamiento temprano. Algunas guías anteriores al 2023 recomiendan un tiempo < 72 hrs basado en un metaanálisis realizado en 2017 de 4.667 pacientes con HSAa, en el cual el tratamiento en las primeras 72 horas comparado con el tratamiento <24 horas del inicio de los síntomas no se asoció de forma consistente con peores resultados pero sí aquellos tratados >72 horas; (Rawal et al., 2017; Steiner et al., 2013a).

Sin embargo, 3 cohortes retrospectivos recientes con muestras importantes señalan la asociación con mejores resultados neurológicos independientemente del grado con el tratamiento en <24 hrs (Canotilho Lage et al., 2020; Hostettler et al., 2023) e inclusive <12.5 horas (Buscot et al., 2022). Otro cohorte retrospectivo de 215 pacientes publicado en enero de 2023, en pacientes sometidos a tratamiento endovascular, encontró una disminución significativa en las complicaciones intraprocedimiento principalmente trombóticas y tromboembólicas en los grupos tratados <12 horas y <36 horas vs aquellos tratados >36 horas (Gaudino et al., 2023). Anteriormente se creía que no se debía intervenir el aneurisma en las primeras horas por el riesgo de producir resangrado; no obstante, ninguno de los estudios anteriormente descritos asoció el tratamiento temprano endovascular o de clipaje abierto con un aumento del riesgo de resangrado, de hecho, la angiografía diagnóstica o terapéutica cerebral tampoco ha

demostrado incrementar el riesgo de resangrado inclusive en las 3 primeras horas del inicio de síntomas (An et al., 2019).

Existen diversas escalas o clasificaciones en el contexto del paciente con HSAa, la clasificación de Hunt y Hess, la escala de Glasgow (GCS) ampliamente conocida derivada inicialmente de trauma craneoencefálico y el sistema de clasificación de la Federación Mundial de Neurocirujanos (WFNS por sus siglas en inglés), son las clasificaciones clínicas de la HSAa más utilizadas (ver Figura 9)(Claassen & Park, 2022a). La clasificación de Hunt y Hess clasifica a los pacientes en función de la gravedad de sus déficits neurológicos y abarca desde el grado 1 (cefalea leve y rigidez nuchal) hasta el grado 5 (coma)(Hunt & Hess, 1968). El sistema de clasificación de la WFNS se basa en la escala de coma de Glasgow (GCS) y en la presencia de déficits neurológicos focales (N. Kassell et al., 1988). Se ha demostrado que los 3 sistemas de clasificación se correlacionan con resultados clínicos como mortalidad y recuperación neurológica (Claassen & Park, 2022b).

En 1980, Fisher y sus colegas informaron de la relación entre la cantidad de HSA visualizada en el TC y el riesgo de desarrollar vasoespasmo grave (Fisher et al., 1980). Sin embargo, diversos estudios al intentar validar resultados mostraron mala correlación sobre todo con el grado 3 y 4 de la clasificación (Kiwon Lee, 2018). Posteriormente Claassen et al., (2001) de la Universidad de Columbia, propuso otro sistema de clasificación: la escala de Fisher modificada (mFisher) que incorpora y resalta el riesgo aditivo de la presencia de hemorragia intraventricular (HIV) (ver Figura 9), mejorando la correlación con vasoespasmo e isquemia cerebral tardía (ICT)(Claassen et al., 2001), otros autores también han reportado correlación con los grados 3-4 mFisher con el riesgo de edema cerebral que amerite intervención médica o quirúrgica (van der Steen et al., 2019).

**Figura 9**

Escalas de estratificación HSAa

Escalas de estratificación Clínica			Escalas de estratificación por Imágenes	
	WFNS	Hunt Hess	Fisher modificada	SEBES
<b>Objetivo predictivo</b>	desenlace	Desenlace	Isquemia cerebral tardía	Cuantifica edema cerebral
<b>Rango</b>	1-5	1-5	0-4	0-4
<b>Criterios</b>			Cuantifica la localización y la extensión de la HSA y la HIV	A dos niveles en cada hemisferio: (1) borramiento de los surcos o (2) alteración de la sustancia gris-blanca
<b>Grados</b>				
<b>0</b>			No HSA	Sin borramiento
<b>1</b>	GCS 15	Cefalea leve	HSA delgada, no HIV	
<b>2</b>	GCS 13-14, sin déficit motor	Cefalea de moderada a grave, parálisis de los nervios craneales, rigidez nual.	HSA delgada, con HIV	

<b>3</b>	GCS 13-14, con déficit motor	Letargia o confusión, déficit focal leve	HSA gruesa, sin HIV
<b>4</b>	GCS 7-12	Estupor, hemiparesia	HSA gruesa, con HIV
<b>5</b>	GCS 3-6	Coma, postura de descerebración	

Fuente: Adaptado de Claassen & Park, (2022b).

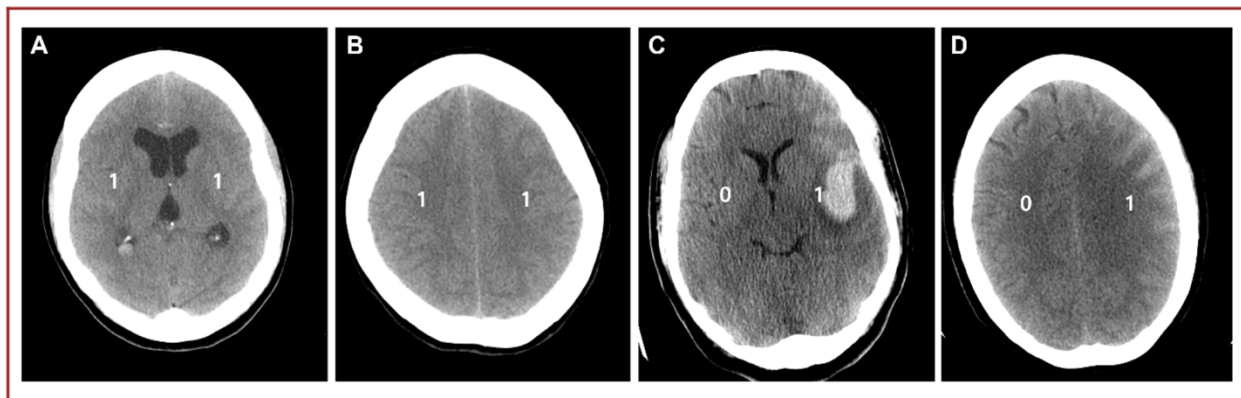
La puntuación de edema cerebral precoz por hemorragia subaracnoidea (SEBES por sus siglas en inglés) es una escala de graduación semicuantitativa de TC que se desarrolló como un nuevo marcador para predecir el grado de edema cerebral e injuria cerebral precoz (ICP). La puntuación se basa en una escala de 0-4 (siendo 4 el peor grado) y se calcula al valorar dos cortes separados del TC: corte 1: a nivel de la corteza insular, mostrando el tálamo y los ganglios basales y corte 2: el nivel del centro semioval por encima del nivel del ventrículo lateral. Se asigna un punto por cada lado con borramiento de los surcos (ver Figuras 9 y 10). En un estudio reciente de Said et al., (2021) en 745 pacientes, se hallaron asociaciones independientes entre puntuaciones SEBES más altas (3 ó 4) y la necesidad de tratamiento médico de la PIC, craniectomía descompresiva, desarrollo de infarto cerebral e ICT(Said et al., 2021).

El principal problema de las escalas radiológicas es la ausencia de síntomas clínicos. Por ello, se han promovido algunos sistemas de clasificación combinados, como las escalas Vasogrado (VG) y el sistema de clasificación de Ogilvy y Carter. La escala VG se basa en la escala WFNS y en la escala mFisher en el momento del ingreso (ver Figura 11). La escala se divide en tres categorías y los pacientes clasificados como rojos tienen un riesgo aumentado en comparación con los verdes de isquemia cerebral tardía y mortalidad intrahospitalaria (reportado un OR 3,19; con IC 95%: 2,07-4,50 en un estudio de cohorte publicado en 2015 con 746 pacientes) (Oliveira Manoel et al., 2015).

Ogilvy y Carter propusieron en 1998 un sistema de clasificación de la HSA para predecir los resultados del tratamiento quirúrgico de la HSAa. Esta escala estratifica a los pacientes en función de la edad, el grado de Hunt y Hess, el grado de Fisher y el tamaño del aneurisma (ver Figura 12). Se otorga un punto por cada una de las variables con una puntuación total que oscila entre 0 y 5. En comparación con las escalas clínicas y radiológicas por sí solas, esta escala también ha logrado un mejor rendimiento para predecir malos resultados, además la variabilidad interobservador fue buena (Ogilvy & Carter, 1998).

**Figura 10**

Grado 4 de SEBES con borramiento de los surcos en 2 niveles predeterminados en cada hemisferio (A y B), y grado 2 de SEBES con borramiento de los surcos solamente en el hemisferio izquierdo (C y D)



Fuente: Adaptado de Ahn et al., (2018)

**Figura 11**

Escala VASOGRADE (VG)

VASOGRADE	Escala de la WFNS	Escala de Columbia (Fisher modificada)
VERDE	1-2	1-2
AMARILLO	1-3	3-4
ROJO	4-5	Cualquiera

Fuente: Tomado de Bravo et al., (2019)

## Figura 12

Factores de la escala Ogilvy y Carter

1. Edad superior a 50 años

2. Grado de Hunt y Hess de 4 a 5

3. Grado de Fisher de 3 a 4

4. Tamaño del aneurisma >10 mm

5. Aneurisma gigante de la circulación posterior ( $\geq 25$  mm)

Fuente: Adaptado de Ogilvy & Carter, (1998)

### 2.5 Lesión Cerebral Primaria y Secundaria

La lesión cerebral asociada a la HSAa se puede clasificar en dos fases: la lesión cerebral primaria o aguda y lesión cerebral secundaria. La lesión cerebral aguda o primaria ocurre inmediatamente después de la rotura del aneurisma, la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo provoca hidrocefalia por obstrucción del flujo de LCR y efecto de masa del sangrado arterial que llevan a HTI súbita con pérdida de la autorregulación y caída de la PPC, que se traduce en isquemia cerebral global transitoria (Z. Liu et al., 2019). En un continuum con la lesión cerebral inicial se ha acuñado el concepto de lesión o injuria cerebral temprana o precoz (ICP) como los mecanismos fisiopatológicos que ocurren en las primeras 72 horas del cuadro y se relacionan con isquemia cerebral tardía o retrasada (ICT) y morbimortalidad a largo plazo (Rass & Helbok, 2019).

La misma extravasación de sangre al espacio subaracnoideo activa una cascada fisiopatológica caracterizada por irritación meníngea y activación proinflamatoria en la que participan plaquetas, microglia y los astrocitos, que lleva a disrupción de la barrera hematoencefálica. Los glóbulos rojos se degradan a oxihemoglobina, que pareciera tener

efecto inhibiendo el óxido nítrico y estimulando la endotelina-1. Se cree que la muerte celular es una consecuencia del fracaso microcirculatorio, microtrombosis, alteración de la homeostasis iónica, estrés oxidativo y excitotoxicidad neuronal a través de la afluencia de calcio y receptores de N-metil-D-aspartato. Otros mecanismos también descritos son la disfunción mitocondrial, sobreactivación del sistema nervioso simpático y la disfunción eléctrica caracterizada por fenómenos de despolarización cortical propagada (Naredi et al., 2000; Sabri et al., 2013).

Las definiciones de un concepto como tal de ICT son heterogéneas e incluyen datos de severidad dados por escalas clínicas o de neuroimagen y/o parámetros avanzados de neuromonitoreo (Rass & Helbok, 2019; Sabri et al., 2013). En general, la persistencia y agravamiento de los mecanismos anteriormente descritos, en conjunto con la aparición de complicaciones intra y extracraneales, afectan aún más la ya deteriorada balanza de oxígeno y perpetúan la lesión cerebral secundaria (Muehlschlegel, 2018; Vergouwen et al., 2010). Más adelante se revisarán las complicaciones que se engloban dentro de la lesión cerebral secundaria.

## **2.6 Manejo Quirúrgico vs Endovascular**

Al ser el resangrado una de las complicaciones más temidas, el tratamiento rápido y exclusión completa del aneurisma es prioritario. El tratamiento se puede dividir en 2 categorías: clipaje microquirúrgico y endovascular. El abordaje quirúrgico se realiza bajo anestesia general en la sala de operaciones e incluye la colocación de un clip de metal a través del cuello de un aneurisma que evita que la sangre ingrese al saco aneurismático, eliminando así el riesgo de sangrado. Se accede al aneurisma mediante craneotomía, la disección de la duramadre y la separación de otros vasos sanguíneos con un microscopio. Mientras que la intervención endovascular se realiza en salas de neuroradiología intervencionista, bajo anestesia general, aunque cada vez más se hace bajo sedoanalgesia y vigilancia. Consiste en utilizar catéteres por vía arterial para acceder a la circulación cerebral y excluir el aneurisma mediante diferentes técnicas, siendo la colocación de espirales (coils en inglés) lo más comúnmente utilizado (H.-H. Lee et al., 2014; Muehlschlegel, 2018; Sharma, 2020a).

Existen ciertas características que favorecen uno u otro manejo. Para los aneurismas de circulación posterior, de cuello corto, pacientes >70 años y con clasificaciones clínicas de alto grado según la escala WFNS, suele considerarse el manejo endovascular como primera opción. En los aneurismas de ACM y arteria pericallosa, de morfología compleja, con cuello ancho o relaciones domo/cuello > 2, en bifurcaciones, en pacientes jóvenes (<50 años) y/o con expectativa alta de vida, con hematomas que requieren evacuación, se puede tener una inclinación hacia el manejo microquirúrgico (Nakazaki et al., 2017; Ogilvy & Carter, 2003; Onur et al., 2019).

En las últimas décadas, varios ensayos clínicos han comparado la eficacia y seguridad de estas dos modalidades de tratamiento en HSAa. Uno de los ensayos más significativos es el “International Subarachnoid Aneurysm Trial” (ISAT), que se publicó en 2002, pero sigue siendo relevante en la actualidad. En este ensayo multicéntrico participaron 2.143 pacientes con aneurismas cerebrales rotos que fueron asignados aleatoriamente al clipaje microquirúrgico o al espiral endovascular (se incluyeron aquellos casos que tras una valoración multidisciplinaria fueron catalogados como candidatos para ambas modalidades). El ensayo encontró que los pacientes que recibieron manejo endovascular tenían menor riesgo de muerte y/o dependencia al año (reducción del riesgo absoluto (RRA) del 7,4% (IC 95%: 3,6 a 11,2; P = 0,0001)) vs los que se sometieron a cirugía de clipaje (Molyneux et al., 2005).

El estudio ISAT ha sido criticado por muchas razones. Dado que casi todos los aneurismas intracraneales pueden tratarse mediante cirugía, se deduce que una gran proporción de pacientes fue excluida debido a que su aneurisma no era adecuado para manejo endovascular. Los aneurismas de la circulación posterior y >10mm eran poco frecuentes en el ISAT, esto también plantea la posibilidad de un sesgo de la muestra. Además, es probable que la proporción de casos no aptos para el tratamiento endovascular sea mucho menor en la actualidad debido a los avances tecnológicos y técnicos (Darsaut et al., 2013; K. S. Lee et al., 2022).

El Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT), en su última publicación de 10 años de seguimiento de resultados en 2019, que incluyó a 362 pacientes, no halló diferencias significativas en las mortalidad y resultados funcionales al año en los aneurismas de circulación anterior; sin embargo, sí hubo mejores resultados a 1 año a favor de manejo

endovascular en los de circulación posterior (luego de 1 año, la diferencia no fue significativa). A los 10 años de seguimiento, un 93% de los aneurismas tratados vía microquirúrgica estaban completamente obliterados, contra un 22% de los asegurados vía endovascular ( $p < 0,001$ ). En dos pacientes de la cohorte endovascular se documentó resangrado y ambos fallecieron (1 de estos 2 pacientes presentó hemorragia proveniente de un aneurisma no diana que se clipó al mismo tiempo) (Spetzler et al., 2015, 2020).

Tres metaanálisis recientes, encontrarán mejores resultados funcionales y menor tasa de complicaciones neurológicas como vasoespasmo, infarto cerebral y déficit neurológico postoperatorio, en los pacientes con buen estado clínico inicial que recibieron manejo endovascular con espirales; no obstante, también se asoció dicho abordaje con un aumento en el riesgo de resangrado, hidrocefalia y oclusión incompleta del aneurisma; uno de ellos encontró un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad en el manejo con espirales aunque en este estudio el grupo de abordaje endovascular tenía de forma significativa, pacientes con peores puntuaciones clínicas. La evidencia decae en el corto vs largo plazo de moderada a baja calidad y también en los aneurismas de circulación posterior vs circulación anterior; en ninguno de los tres metaanálisis se encontró diferencia en aquellos pacientes con clasificaciones clínicas de alto grado al ingreso (Lindgren et al., 2018; Peng et al., 2022; Zhu et al., 2022).

En los últimos años se han creado nuevas técnicas y dispositivos que aumentan el espectro de lesiones que pueden tratarse por vía endovascular, como lo son la embolización asistida con balón, la utilización de diferentes tipos de diversores de flujo (incluyendo stents y disruptores intrasaculares) y las técnicas con doble catéter (K. S. Lee et al., 2022)(ver Figura 13). Estas nuevas técnicas con resultados iniciales prometedores aun deben ser estudiadas en el tiempo para probar su eficacia y seguridad; existe la preocupación de que podrían aumentar el riesgo de complicaciones sin necesariamente aumentar la tasa de oclusión del aneurisma al requerir mayor manipulación de la arteria, utilización de material inerte no humano incluyendo stents que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos tromboembólicos y la necesidad de antiagregación (K. S. Lee et al., 2022; T. Li et al., 2016; Taki, 2012).

Actualmente se está llevando a cabo el ISAT segunda parte (NCT01668563), un ensayo controlado aleatorizado (ECA) que tiene como objetivo aumentar los criterios de

inclusión de aquellos no contemplados en la primera parte, como por ejemplo, tomando en cuenta las nuevas opciones de manejo endovascular disponibles.

El clipaje abierto también ha evolucionado desde sus primeras descripciones en 1937, con la implementación de microscopios, cambios en el diseño de clips y microinstrumental, además de varias técnicas como complemento del clipaje microquirúrgico definitivo; entre ellas la ligadura temporal de la arteria proximal con clips, el pinzamiento temporal de la arteria carótida extracraneal en el cuello, la oclusión endovascular con balón o con espirales, la derivación o bypass extracraneal e intracraneal y el arresto cardíaco (siendo más utilizado el arresto cardíaco momentáneo con adenosina o estimulación ventricular con marcapaso vs circulación extracorpórea)(K. S. Lee et al., 2022; Louw et al., 2001).

La mayoría de los expertos coinciden en que tanto la microcirugía como la intervención endovascular tienen un papel en el tratamiento de la HSAa y no necesariamente se debe elegir entre una u otra, el manejo endovascular se puede integrar en el manejo microquirúrgico y viceversa, sobre todo en aquellos aneurismas complejos en los cuales la exclusión inicial del aneurisma haya sido fallida. La realización de una oclusión endovascular preoperatoria con balón (OEP) de un vaso proximal al aneurisma antes del insulto microquirúrgico puede ser beneficiosa, al ser una prueba de provocación para valorar mediante estudios de perfusión local o inclusive examen neurológico, el umbral de isquemia de dichos territorios y ayudar a predecir la necesidad de bypass arterial u otras técnicas de neuroprotección (K. S. Lee et al., 2022). También se describe la práctica de exclusión parcial del aneurisma mediante espirales en un primer tiempo en aquellos pacientes que por alguna razón no son candidatos en las primeras horas de sangrado a clipaje abierto (Bulters et al., 2011; K. S. Lee et al., 2022).

La exclusión mediante un abordaje simultáneo en un quirófano híbrido (zona capaz de ofrecer condiciones para ambos procedimientos, equipada con equipo de neuroanestesia, camas translucidas, angiógrafos mutiaxiales uniplanares y/o fluoroscopia monoplanar) proporciona una técnica de clipaje guiada en tiempo real que en un único tiempo, permite la monitorización de la perfusión global y local, el diagnóstico inmediato de complicaciones como exclusión incompleta de aneurisma, exclusión incidental del flujo de ramas perforantes y vasoespasmo, a su vez tiene potencial

terapéutico para reposicionar el clip, en el manejo anestésico y endovascular del vasoespasma transoperatorio, control proximal con balón y la exclusión endovascular simultánea en casos seleccionados (ver Figura 14) (K. S. Lee et al., 2022; Mori et al., 2016; Xin et al., 2018). Varios autores han reportado su experiencia con datos alentadores que falta corroborar en estudios más grandes (Gómez-Amador et al., 2023; Mori et al., 2016; Xin et al., 2018).

La toma de decisiones clínicas debe basarse siempre en una evaluación multidisciplinaria cuidadosa de las circunstancias individuales del paciente, las opciones disponibles de tratamiento, la experiencia del centro tratante y en una discusión entre el paciente, su familia y el equipo sanitario, sobre los posibles beneficios y riesgos de cada opción de tratamiento (Henderson Robert et al., 2022; Wang et al., 2015).

Una vez hecho el tratamiento del aneurisma, sin importar la técnica utilizada, se debe comprobar el porcentaje de oclusión y determinar si existe aneurisma residual. Mediante arteriografía preferiblemente, aunque la ATC pareciera ser comparable y una opción válida (Marcolini & Hine, 2019; You et al., 2013). En los casos microquirúrgicos se debe realizar comprobación por imágenes a la mayor brevedad posible, por lo general esto se hace con base en los protocolos de cada institución.

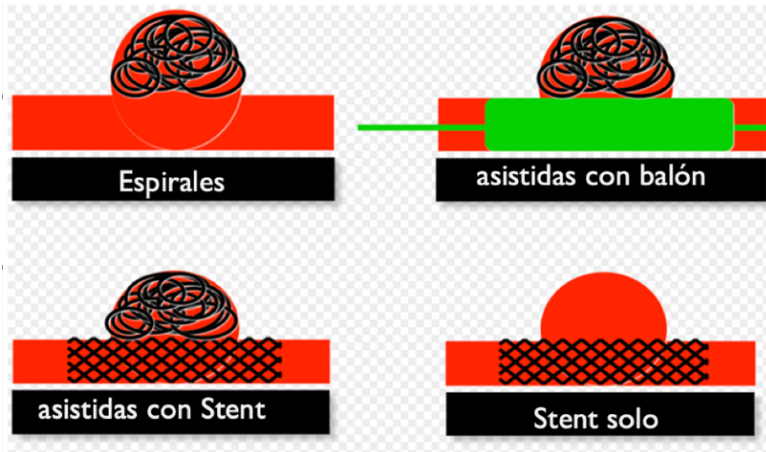
Si se documenta aneurisma residual, debe de analizarse la mejor manera de tratarlo, ya sea cambiando de técnica o reintervenirlo nuevamente con la utilizada de forma inicial. Se puede utilizar la clasificación descrita por Raymond–Roy, donde se define el resultado del tratamiento del aneurisma: oclusión completa, clase I; cuello residual, clase II; entrada de medio al centro del aneurisma, clase IIIa; y entrada de medio a un lado (entre la pared y periferia de las espirales), clase IIIb. Según esta clasificación las clases II y IIIb son las más susceptibles a recanalizar y tener crecimiento del aneurisma (Stapleton et al., 2016).

Si por algún motivo no se puede realizar la exclusión expedita del aneurisma, ya sea por la condición del paciente que requiere estabilización y manejo de otras complicaciones o bien por falta de disponibilidad del equipo intervencionista, se deberá continuar la evolución del paciente en una unidad de cuidados intensivos de preferencia neurocríticos, continuar la prevención y manejo de complicaciones. Algunos autores recomiendan considerar la terapia antifibrinolítica sobre todo después de que Starke demostró en el 2008 un 2% de resangrado en grupos tratados, contra un 11% en los no

tratados. Aunque como se revisará posteriormente, las recomendaciones actuales van en favor de la no administración de terapia antifibrinolítica.

### Figura 13

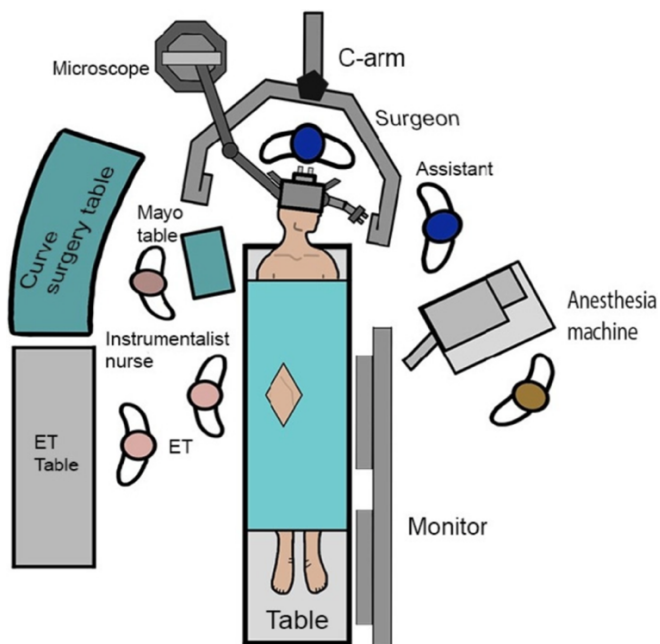
Algunos tipos de de exclusión endovascular aneurismática. A. Espirales simples. B. Espirales asistidas con balón. C. Espirales asistidas con stent. D. Stent sin espirales



Fuente: Tomado de Wikimedia Commons. DocJBrigham, CC BY-SA 4.0 Link.

### Figura 14

Imagen esquemática de prototipo de sala híbrida



Fuente: Tomado de Gómez-Amador et al., (2023)

## **2.7 Complicaciones**

La ruptura de un aneurisma es un evento catastrófico para el paciente. La muerte en las dos semanas siguientes suele atribuirse a la magnitud de la injuria cerebral aguda, los mecanismos desregulatorios desencadenados y al desarrollo de múltiples complicaciones que se pueden dividir en neurológicas o intracraneales (resangrado, hidrocefalia e HTI, convulsiones, vasoespasmos e ICT) y médicas o extracraneales (cardíacas, pulmonares e hiponatremia/hipovolemia)(Muehlschlegel, 2018; Sharma, 2020a). Otra forma de dividir las es con base en el tiempo de instauración como agudas (< 3 días desde inicio de síntomas), subagudas (<30 días) y tardías (> 30 días)(Danière et al., 2015).

### **Complicaciones neurológicas:**

#### **Resangrado**

El resangrado previo a la reparación del aneurisma es una de las principales causas de muerte temprana por HSAa junto con la injuria cerebral primaria, aumentando la mortalidad incluso en un 60%. Hasta un 8-23% de los pacientes vuelven a sangrar y la mayoría de ellos lo hace en las primeras 9 horas (Lord et al., 2012).

Los pacientes con un grado clínico elevado, hipertensión no controlada, las hemorragias intracerebrales o intraventriculares, los aneurismas con ciertas características morfológicas y/o hemodinámicas propias con respecto a localización forma, altura, ancho y cuello, corren un mayor riesgo de resangrar (Tang et al., 2014). Las estrategias recomendadas con algún grado de evidencia que se discuten en otros apartados son: asegurar el aneurisma tan pronto sea posible y evitar fluctuaciones marcadas en la PAS, PAM y PIC (Macdonald & Schweizer, 2017). Otras estrategias recomendadas aunque sin respaldo son la analgesia óptima, evitar la agitación, la tos y la maniobra de valsalva. El examen neurológico frecuente y el control con TC sobre todo

en el periodo posterior al sangrado inicial, puede ayudar a detectar el resangrado (Connolly et al., 2012a). El papel del ácido tranexámico para prevención del resangrado, sobre todo en el contexto de que se prevé que el aneurisma no será asegurado en <72 hrs, será revisado posteriormente.

### **Hidrocefalia aguda**

La hidrocefalia o dilatación súbita del sistema ventricular se presenta en 10-20% de los casos (Suarez-Rivera, 1998). Como se mencionó anteriormente su etiología está dada inicialmente por la alteración en la circulación o reabsorción del LCR. Algunos factores de riesgo descritos son: hemorragia intraventricular, aneurismas de circulación posterior, adultos mayores, hiponatremia (Hijdra et al., 1987). En general, se debe sospechar en todo paciente con grado clínico elevado, deterioro del examen neurológico o datos de HTIC (S. Chen et al., 2017). Se recomienda la realización de un TC y la colocación de una derivación ventricular externa (DVE)(Henderson Robert et al., 2022).

Algunos autores recomiendan mantener el nivel de la DVE en 20 cmH<sub>2</sub>O para evitar cambios bruscos en la PIC y por consiguiente en la presión transmural del aneurisma que pudiese producir resangrado; sin embargo, este riesgo es teórico y no existen recomendaciones basadas en evidencia al respecto, el manejo de las DVE varía entre instituciones y se debe individualizar en cada caso (Lele et al., 2017). El manejo y destete de la DVE y el riesgo de hidrocefalia crónica no se aborda en esta revisión.

### **Crisis convulsivas**

Se han reportado crisis convulsivas hasta en un 26% de los pacientes, aunque muchas de estas ocurren al inicio de los síntomas y son difíciles de caracterizar (Hijdra et al., 1987). Las crisis convulsivas antes de asegurar el aneurisma usualmente son un signo temprano de resangrado (Muehlschlegel, 2018). Ocurren descargas no convulsivas hasta en el 6-18% de los pacientes, de los cuales hasta un 3-13% desarrollan estatus. Estas son indicadores independientes de epilepsia lesional y peor pronóstico funcional (Danière et al., 2015). Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes si hay

evidencia clínica o en el EEG de crisis o de forma profiláctica en aquellos pacientes que por sus características tengan mayor riesgo de crisis convulsivas y no convulsivas (ruptura de aneurisma de la ACM, hemorragia intraparenquimatosa, HSAa de alto grado, hidrocefalia o infarto cortical) (Naidech et al., 2009; Panczykowski et al., 2016). No se recomienda la profilaxis en pacientes que no cumplan ninguna de esas características y tampoco se recomienda la utilización de fenitoina en general, al estar asociada en diferentes estudios con peores resultados neurológicos de forma significativa (Naidech et al., 2005). La duración de la terapia se debe individualizar en cada caso tomando en consideración el momento de la presentación de las crisis, la evolución del paciente y los efectos adversos del anticonvulsivante (Y. Chen et al., 2021; Naidech et al., 2005).

### **Vasoespasmo cerebral arterial e isquemia cerebral tardía**

Históricamente, la isquemia cerebral tardía (ICT) se ha relacionado con el vasoespasmo cerebral, inclusive utilizándose ambos términos como sinónimos. Sin embargo, es importante entender que la ICT puede producirse en ausencia de vasoespasmo y puede afectar a más de un territorio vascular, es decir, la ICT puede estar presente fuera del territorio cerebral arterial en donde se haya detectado vasoespasmo. Además, no todos los pacientes con vasoespasmo desarrollan ICT y no en todos los pacientes con ICT se logra documentar vasoespasmo angiográfico (Vergouwen et al., 2010).

El vasoespasmo es la complicación más frecuente ligada a la morbilidad y al déficit neurológico a largo plazo del paciente. Tiene un pico de incidencia entre los días 5 al 7 postsangrado y 14 al 15 (N. F. Kassell et al., 1985). El vasoespasmo es la disminución del lumen secundario a una contracción del músculo liso y a un proceso inflamatorio de las arterias cerebrales, con la participación de moléculas como la endotelina, catecolaminas y disminución de la producción de óxido nítrico, puede afectar la arteria afectada por el aneurisma o una arteria distal al mismo (Baggott & Aagaard-Kienitz, 2014). Se ha planteado la hipótesis de que la cantidad elevada de sangre que se acumula en las cisternas basales crea un proceso irritativo e inflamatorio sobre los vasos

cerebrales, ocasionando que se disminuya su lumen, inicialmente por contracción muscular y luego cascada inflamatoria e infiltración celular que además inhiben la respuesta vasodilatadora local (de Rooij et al., 2013).

El vasoespasmo puede identificarse mediante imágenes o estudios de flujo sanguíneo cerebral. Puede presentarse antes de manifestaciones clínicas o sin ellas. De un 40% a 60% de los pacientes con HSAa van a presentar vasoespasmo angiográfico en alguna medida, sin necesariamente producir un déficit neurológico (de Rooij et al., 2013; N. F. Kassell et al., 1985). Los síntomas neurológicos e isquemia cerebral producidos por vasoespasmo comprobado bajo estudio de imágenes, se le conoce como ICT y se presenta entre un 20-30% de los casos. La manifestación más típica es la alteración en el estado de la conciencia días posteriores al sangrado inicial, puede iniciar como desorientación (caída del GCS en 2 puntos) o déficit neurológico focal, sin encontrarse otra causa probable, en este contexto se acuña el termino de “déficit neurológico tardío”, que tras la realización de imágenes (AGSD,ATC,TC, ARNM, DTC) suele llamarse ICT si hay evidencia de vasoespasmo cerebral y/o áreas de isquemia o infarto cerebral (no necesariamente en el territorio del vasoespasmo angiográfico)(Baggott & Aagaard-Kienitz, 2014).

El sangrado y sus características a nivel cisternal, el pobre grado clínico inicial y el resangrado temprano suelen ser factores predictores importantes del desarrollo de esta complicación. Otros factores de riesgo que se describen incluyen mujeres jóvenes, edad < 55 años, tabaquismo, diabetes mellitus o hiperglicemia, hipertensión preexistente y la hipertrofia ventricular izquierda (Inagawa et al., 2014). Se debe presentar mucha atención a los cambios en el examen neurológico y realizarlo con frecuencia. Esto se dificulta en los pacientes sedados, por lo que se deben vigilar de forma más rigurosa y tratar de utilizar elementos paraclínicos propios de neuromonitoreo multimodal que incluyan DTC, EEG, monitorización de la oxigenación cerebral y microdiálisis (Inagawa et al., 2014; Lord et al., 2012; Vora et al., 1999).

La severidad de los síntomas varía según la ubicación (la arteria involucrada en el espasmo), el grado o severidad del vasoespasmo y otras lesiones como zonas de infarto cerebral no atribuibles a vasoespasmo (Baggott & Aagaard-Kienitz, 2014; Francoeur & Mayer, 2016).

En la arteriografía se clasifica según el porcentaje de oclusión, cuando es de un 25-50% se considera leve, cuando es de un 50 a un 75% sería de tipo moderado y más de un 75% lo convierte en severo, otros autores hacen la clasificación de severidad con base en la extensión del compromiso de la vasculatura y/o tomando en cuenta la repercusión en el examen neurológico, parámetros del DTC o estudios de perfusión cerebral. Independientemente de la forma de clasificación, se ha encontrado correlación entre la severidad del vasoespasmó con la repercusión neurológica (vasoespasmó sintomático)(de Rooij et al., 2013; Inagawa et al., 2014).

La angiografía por sustracción digital (AGSD) cerebral ha sido considerada el estándar de oro, al ser un estudio dinámico y permitir la intervención terapéutica in situ; sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado su superioridad con muchas otras técnicas no invasivas que han demostrado valores predictivos comparables inclusive en HSAa de alto grado (ATC, ATC con perfusión, ARNM) y otros con valores predictivos aceptables en el contexto adecuado como DTC, microdialisis y el electroencefalograma; sin dejar de lado el riesgo que conlleva al ser un estudio invasivo, la utilización del medio de contraste y la radiación ionizante (Darsaut et al., 2021; Fotakopoulos et al., 2018; Hamaguchi et al., 2014; Scherschinski et al., 2022; Tsolaki et al., 2022; Unterberg et al., 2001; Vatter et al., 2022).

Actualmente, el nimodipino administrado por vía oral es la única intervención con evidencia robusta que ha demostrado disminuir puntos duros (mortalidad, ICT, resultado funcional y resangrado) (Henderson Robert et al., 2022). La ausencia de efectos significativos del nimodipino en el vasoespasmó angiográfico aboga la existencia de otros mecanismos de neuroprotección que continúan en estudio (se menciona la inhibición de la activación de la microglía y la atenuación de la excitotoxicidad mediada por calcio y glutamato que incluyen los fenómenos de despolarización cortical propagada). No se ha logrado equiparar con la administración IV o la utilización de otros bloqueadores de canales de calcio (Boulouis et al., 2017; Dorhout Mees et al., 2007).

El segundo tratamiento médico más utilizado una vez hecho el diagnóstico de ICT o vasoespasmó es la hipertensión inducida y aunque no haya evidencia robusta a favor o en contra de dicha intervención, algunos estudios retrospectivos con limitaciones han encontrado: mejoría del FSC en las zonas de isquemia, asociación con menor riesgo de

desarrollar zonas de infarto cerebral (Muizelaar & Becker, 1986), resultados contradictorios al comparar fenilefrina vs norepinefrina como vasopresor inicial (en un estudio observacional grande reciente se encontraron mejores resultados neurológicos y en mortalidad en el grupo de fenilefrina; sin embargo, en otro con menor población, la fenilefrina como agente inicial se asoció a peores resultados, con mayor riesgo de falla para alcanzar metas y necesidad de cambio a otro vasopresor)(Roy et al., 2017a; Williams et al., 2020), por otro lado; el aumento hemodinámico con norepinefrina y/o dobutamina también se ha asociado en estudios observacionales con mayor riesgo de complicaciones (como IAM y arritmias)(Haegens et al., 2018). En general el aumento hemodinámico no profiláctico sigue siendo una medida terapéutica válida en el contexto de vasoespasmo o ICT, no existe un valor de PAM recomendado (aunque diversos autores mencionan metas de hasta 120 mmhg) y la mayoría de autores concuerda en que se debe de individualizar en cada contexto tomando en consideración los resultados en el neuromonitoreo, examen neurológico y efectos adversos (Boulouis et al., 2017; Gathier et al., 2015, 2018; Henderson Robert et al., 2022), existen algunos reportes de caso de mejoría en la PPC con la utilización de balón de contrapulsación intraaórtico en el contexto de shock cardiogénico neurogénico y vasoespasmo cerebral (Al-Mufti et al., 2016; Taccone et al., 2009).

La forma más frecuente de tratamiento de rescate del vasoespasmo sintomático es la terapia endovascular invasiva, que incluye la infusión intraarterial selectiva de vasodilatadores y la angioplastia con balón. La literatura con respecto al manejo endovascular del vasoespasmo es controversial, con algunos estudios que sugieren mejoría en resultados funcionales y otros que inclusive han encontrado mayor mortalidad, en general el principal factor de controversia y que limita la homogeneidad entre estudios es que a la fecha no existe consenso sobre que umbral o características clínicas se deben tomar en cuenta, ni que fármacos utilizar (Boulouis et al., 2017; Bulsara et al., 2015; Vatter et al., 2022).

Otros tratamientos descritos en la literatura como sulfato de magnesio, antagonistas de endotelina como el clazosentan y estatinas no han logrado demostrar consistentemente mejoría en resultados y las recomendaciones actuales van en favor de su no utilización (Henderson Robert et al., 2022). La hipotermia terapéutica(HT)

moderada temprana tras asegurar el aneurisma en pacientes de alto grado de clasificación se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar vasoespasmo e ICT, aunque faltan estudios de mejor calidad al respecto, posteriormente en el apartado de manejo de la temperatura se profundiza al respecto del papel de la HT.

## **Complicaciones pulmonares**

Los pacientes con injuria cerebral aguda incluyendo HSAa presentan mayor riesgo de complicaciones pulmonares (hasta 27% desarrollan injuria pulmonar aguda (IPA)) y estas son factores independientes asociados a malos resultados (Gathier et al., 2015, 2018; Haegens et al., 2018; Mazeraud et al., 2021; Roy et al., 2017b; Wartenberg et al., 2006).

Intuitivamente se puede establecer algunos factores que expliquen esta asociación, como el mayor riesgo de broncoaspiración en aquellos con alteración de los reflejos de vía aérea o bien las consecuencias que puede acarrear la sobre reanimación del paciente crítico en general (Robba et al., 2022; Vespa & Bleck, 2004). Sin embargo, en los últimos 20 años se ha estudiado la comunicación estrecha entre el cerebro y el pulmón. Diversos estudios en animales de buena calidad y otros observacionales en seres humanos han encontrado una relación entre ambos sistemas que puede ser deletérea y poner en riesgo de injuria al otro sistema o bien empeorar la lesión ya establecida (Albaiceta et al., 2021; Blanch & Quintel, 2017; Heuer et al., 2011).

Existen algunos factores predisponentes a daño en ambos órganos como sepsis, trauma, fiebre, tóxicos, reanimación excesiva, falla hepática/ renal y en general cualquier evento que altere la balanza entre aporte y consumo de oxígeno global. También puede haber daño directo del cerebro al pulmón en el contexto de ICA mediante: cascada de catecolaminas con consiguiente edema pulmonar neurogénico, cascada proinflamatoria, falla en las vías antiinflamatorias colinérgicas, estado hiperdopaminérgico y terapia hiperosmolar. A su vez, visto desde el sistema pulmonar, la hipoxemia, la hipo e hipercapnia , las alteraciones en la mecánica respiratoria, la liberación de mediadores

proinflamatorios y otros pueden provocar un primer hit cerebral o bien contribuir a la lesión cerebral secundaria (ver Figura 15)(Blanch & Quintel, 2017).

La descarga adrenérgica desmedida que se produce tras el sangrado inicial y en la primera semana del insulto se ha asociado directamente con el aumento súbito en las resistencias vasculares sistémicas que predispone a un aumento en la presión capilar a nivel pulmonar y contribuye a la respuesta inflamatoria no controlada. Se produce entonces edema pulmonar hidrostático y no hidrostático, generando disminución en la compliancia, aumento en la rigidez y limitación en la difusión de gases a través de la membrana alveolocapilar (Baumann et al., 2007).

Para la prevención o manejo de complicaciones pulmonares se recomiendan las medidas generales del paciente crítico como asegurar vía aérea cuando es necesario, mantener cabecera a 30 grados, evitar la hipervolemia y la sobre reanimación, utilizar medidas de protección pulmonar. Los beneficios de la ventilación neumoprotectora en el contexto de injuria pulmonar aguda ya establecida han sido ampliamente validados con evidencia robusta por el “ARDSNetwork”; sin embargo, bajo la premisa que muchas de estas técnicas podrían ser contraproducentes en el contexto de ICA e HTIC, la gran mayoría de estudios han excluido a esta población (Thompson & Bernard, 2011).

Sin embargo, cohortes multicéntricos con poblaciones significativas han evidenciado que las estrategias de atención adaptadas incluyen: ventilación protectora y de bajo volumen corriente ( $\leq 7$  mL/kg), presión positiva moderada al final de la espiración (6–8 cmH<sub>2</sub>O), nutrición enteral temprana (previa a tamizaje por disfagia, estandarización de la terapia antibiótica para la neumonía adquirida en el hospital y un enfoque sistemático a la extubación en pacientes con lesión cerebral aguda que requieren ventilación mecánica (incluidos los pacientes con HSAa, de hecho uno de estos estudios fue exclusivo en pacientes con HSAa); encontraron que se aceleraba la liberación para la extubación, se reduce la duración de la ventilación mecánica, aumenta los días sin ventilador, los días sin UCI y la probabilidad de supervivencia (Asehnoune et al., 2017; Robba et al., 2022; Roquilly et al., 2013; Towner et al., 2020).

En general el efecto del PEEP y las maniobras de reclutamiento en la fisiología cerebral no se puede estandarizar y depende del estado de la volemia, el impacto en la

PAM, la compliancia del compartimento pulmonar y cerebral y el efecto en los gases sanguíneos (H. Chen et al., 2021).

La utilización de PEEP hasta de 12 mmhg ha demostrado inclusive ser beneficiosa en los pacientes con HSAa e IPA sin HITC, mientras sean respondedores a PEEP y se mantenga la PAM, al mejorar la oxigenación cerebral y no afectar la PIC de forma significativa (Boone et al., 2017; Georgiadis et al., 2001). Las maniobras de reclutamiento escalonadas parecieran también ser seguras al no aumentar la PIC ( inclusive se describe en ocasiones un descenso de la PIC al disminuir espacio muerto e hipercapnia), pero sí mejorar PaO<sub>2</sub> y el FSC (Nemer et al., 2011; Towner et al., 2020). El prono aunque se ha demostrado que produce un aumento de la PIC inclusive en individuos sanos, en aquellos con SDRA puede sopesar su efecto en el reclutamiento pulmonar, mejoría de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, mejoría de las relaciones ventilación/perfusión y mejoría en la oxigenación global y cerebral. En general las recomendaciones basadas en evidencia de baja (los estudios en HSAa de alto grado e IPA son limitados) y moderada calidad, extrapolado de otros pacientes neurocríticos, van a favor de la utilización de las medidas standard de protección pulmonar, en pacientes con HSAa con o sin IPA, incluyendo la hipercapnia permisiva guiada por neuromonitorización (<60mmhg con pH>7.3)(Battaglini et al., 2021; Petridis et al., 2010; Robba et al., 2020; Towner et al., 2020). En aquellos pacientes con HSAa e IPA ( y probablemente también en aquellos con HTIC, aunque la evidencia en este contexto se limita algunos estudios pequeños en animales (H. Chen et al., 2018)), la ventilación mecánica se debe guiar con base en medidas neurofisiológicas como PIC, oxigenación cerebral tisular, volumen tele-diastólico global, PAM, FSC y parámetros de mecánica pulmonar (Towner et al., 2020).

### **Complicaciones cardiacas**

Tras una HSAa se produce una serie de manifestaciones cardiacas que se asocian en menor o mayor medida a injuria miocárdica definida como una elevación de los valores de troponina por encima del límite de referencia superior del percentil 99 (Zahid et al., 2020). La injuria miocárdica en este contexto, con sus diferentes presentaciones se ha asociado como factor predictor de peores resultados funcionales y

morbimortalidad (Burzyńska et al., 2017; Coghlan et al., 2009; Hravnak et al., 2009; Lång et al., 2022). El mecanismo por el cual se produce la injuria miocárdica como consecuencia de injuria cerebral aguda no ha sido completamente dilucidado, siendo la teoría de la intoxicación por catecolaminas la más adoptada, en la que se produce isquemia o irritación y activación de la corteza insular y/o zona ventral del hipotálamo que propicia un desbalance en el sistema nervioso autónomo y una producción desmedida de catecolaminas que lleva a: sobrecarga de calcio intracelular, sobreestimulación  $\beta$ -adrenérgica (con efecto inotrópico positivo en la zona basal del corazón a través de norepinefrina en receptores  $\beta$ 1 y efecto paradójico inhibitorio a través de receptores  $\beta$ 2 en el ápex tras niveles anormalmente altos de epinefrina), vasoespasmo coronario y un desbalance metabólico perpetuado por disfunción microvascular.

Parece que hay una predisposición de las porciones apical y basal por una mayor concentración de adrenoreceptores e inervación simpática (Ali, Ahmad, et al., 2018; Inamasu et al., 2013). Además, se han identificado ciertos polimorfismos genéticos que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía neurogénica (Spinelli et al., 2010).

Las anomalías más frecuentes reportadas son: elevación de enzimas cardíacas con incidencias reportadas hasta >50% que dependen de la enzima y punto de corte utilizado (Anetsberger et al., 2021; Burzyńska et al., 2017; Zahid et al., 2020), manifestaciones en el EKG inespecíficas como: alteraciones de la repolarización (QT prolongado y ondas U prominentes), elevaciones del segmento ST en derivadas precordiales, descensos del segmento ST en menor medida y hasta en un 8% se describen arritmias malignas como torsades de pointes, bradicardias sintomáticas no asociadas a HTIC y fibrilación o flutter atrial (Coghlan et al., 2009).

Se describe un amplio espectro de anomalías de la motilidad regionales, que por lo general suelen ser reversibles, reportándose hasta en un 21-30%, algunos pacientes (hasta un 10%) desarrollan un patrón de disfunción ventricular izquierda apical transitoria que imita un infarto de miocardio, pero en ausencia de enfermedad arterial coronaria significativa o con un patrón que no concuerda con el territorio de irrigación, una afección conocida con diferentes nombres como cardiomiopatía o síndrome: neurogénico por

estrés, de takotsubo, de corazón roto, por aturdimiento o de abombamiento apical ventricular izquierdo transitorio (Ghadri et al., 2018; Wagner et al., 2021). Estos pacientes cursan con diferentes grados de shock cardiogénico, empeoramiento o desarrollo del edema pulmonar, arritmias malignas, trombo apical del VI, obstrucción dinámica del tracto de salida del VI. De forma esperable tienen mayor riesgo (de forma independiente vs la elevación de enzimas y alteraciones del EKG aisladas) de complicaciones como ICT, ICC, dependencia y muerte (Kerro et al., 2017; V. H. Lee et al., 2006; Muroi et al., 2008).

En general el manejo de estas anormalidades es heterogéneo y aunque se han planteado diferentes hipótesis terapéuticas basadas en la fisiopatología y ensayos limitados (utilización de betabloqueo, bloqueos agudos de ganglios simpáticos, estatinas, sulfato de magnesio para prevención y manejo de arritmias, aspirina y heparina), no existe evidencia actual para recomendarlas de rutina (Barpujari et al., 2021; Connolly et al., 2012a; Henderson Robert et al., 2022; Steiner et al., 2013b). El manejo debe ir dirigido al tamizaje cardiaco con enzimas al ingreso, EKG y tal vez ecocardiograma sobre todo en aquellos pacientes con HSAa de alto grado y/o con sospecha de disfunción cardiaca (Connolly et al., 2012c; Diringer et al., 2011; Henderson Robert et al., 2022). Aquellos pacientes con disfunción cardiaca o inestabilidad hemodinamica se recomienda la monitorización del gasto cardiaco y apoyarse en el monitoreo hemodinámico avanzado (su investigación en dicha población es muy limitada). En los pacientes con insuficiencia cardiaca y/o edema pulmonar se puede considerar la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno, bloqueadores de los receptores de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos y nitroglicerina.

El shock cardiogénico en este contexto debe ser manejado con terapia de soporte, buscando la euvolemia, algunos autores recomiendan basados en la fisiopatología de la toxicidad por catecolaminas, la utilización de preferencia de fármacos inotrópicos como levosimendán por sobre milrinona, dobutamina y limitar las dosis estrictamente necesarias de aminas vasoactivas (Ghadri et al., 2018; Hravnak et al., 2009; Kerro et al., 2017; Lång et al., 2022; Wagner et al., 2021). Basados en reportes de caso, remarcan la utilidad del balón de contrapulsación, dispositivos de asistencia ventricular e inclusive membrana de oxigenación extracorpórea venoarterial en el shock refractario en este

contexto (Al-Mufti et al., 2016; Taccone et al., 2009; Wagner et al., 2021). En aquellos pacientes que cursan con obstrucción del tracto de salida del VI se debe evitar la hipovolemia, optimizar terapia con fluidos, evitar diuréticos y nitroglicerina, y considerar betabloqueadores de acción corta. En el caso de evidencia de trombo apical o datos clínicos de fenómenos tromboembólicos se debe considerar anticoagulación con heparina, warfarina o nuevos anticoagulantes orales (siempre y cuando el aneurisma ya haya sido asegurado)(Wagner et al., 2021).

## **Disnatremia y disvolemia**

Los trastornos de la natremia y el volumen corporal son frecuentes en los pacientes con HSAa (Kasuya et al., 2003; Kieninger et al., 2021; Solomon et al., 1984).

Durante la estancia, hasta un 73% de los pacientes desarrollan hiponatremia( definida como  $< 135$  mmol/L), siendo esta más común durante los primeros tres días del sangrado (Kieninger et al., 2021). La hipernatremia( $>145$ mmol/L) en general ha sido menos estudiada, se describe hasta en un 12-30% de los casos, siendo la causa más común la utilización de solución hipertónica (SH) terapéutica y en mucho menor medida, la diabetes insípida en reflejo de injuria cerebral severa (Busl & Rabinstein, 2023).

Un número significativo y probablemente subdiagnosticado de pacientes cursa con hipovolemia que en diversos estudios se ha asociado con mayor desarrollo de complicaciones incluyendo vasoespasmo e ICT (Dodd et al., 2021; Hoff et al., 2009; Solomon et al., 1984; Wijdicks et al., 1985). Clásicamente se ha asociado la hiponatremia con el desarrollo de peores resultados incluyendo vasoespasmo; sin embargo, en general la evidencia es inconsistente con respecto al impacto individual al igual que con la hipernatremia (Busl & Rabinstein, 2023).

Tras una HSAa parece ocurrir un defecto en la regulación del volumen intravascular y la natremia que ha sido difícil esclarecer por completo. Las dos principales hipótesis se basan en: el efecto de uno o varios factores circulantes (vasopresina, o péptido natriurético cerebral), mientras que existe también la teoría de una disregulación del sistema simpático secundaria a hipoperfusión hipotalámica, que de alguna forma no

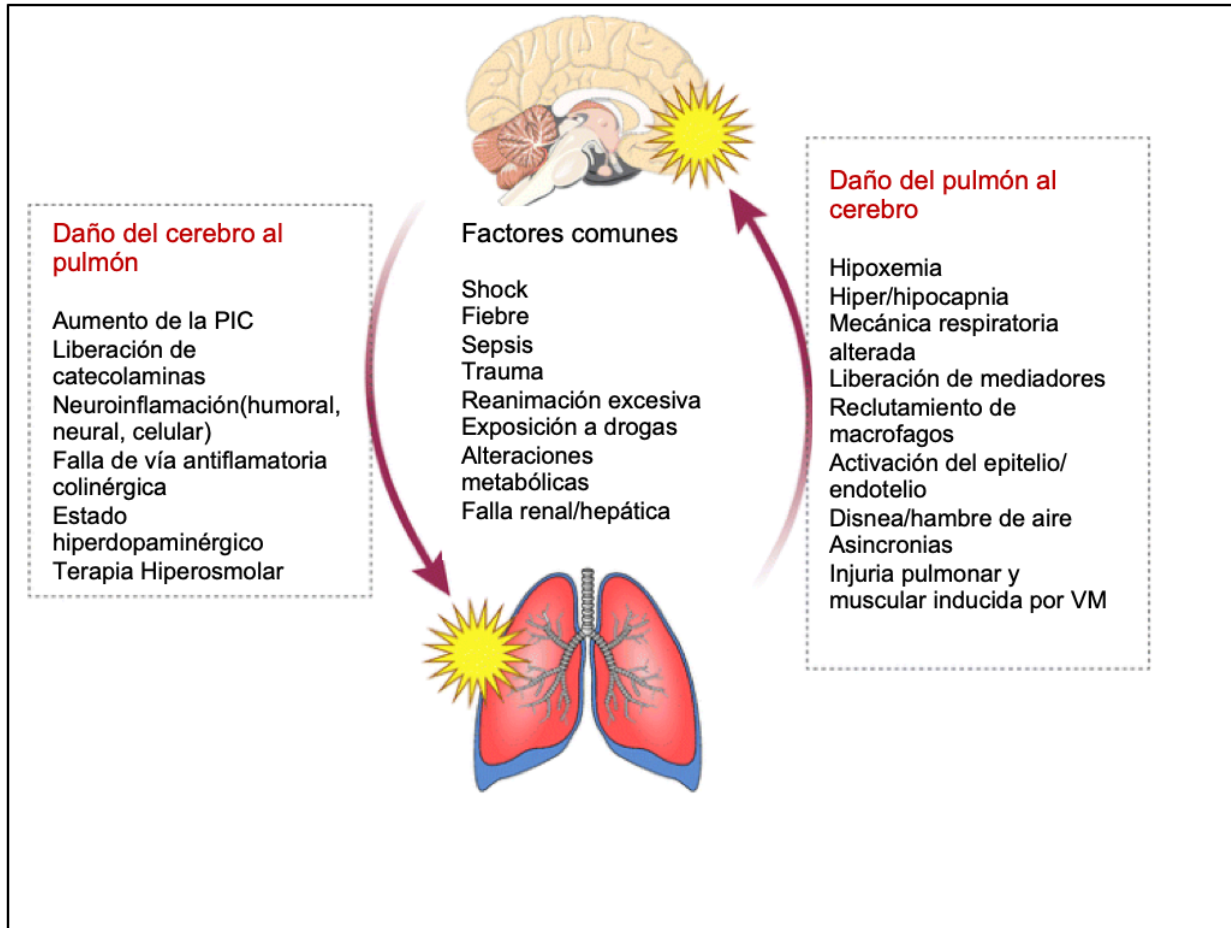
puede continuar promoviendo la reabsorción renal de sodio y la liberación de renina (Tenny & Thorell, 2023).

Los dos diagnósticos clásicos descritos son el síndrome perdedor de sal (SPS) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA). Aunque algunos autores argumentan que el SPS es una variante del SSIHA, el tratamiento difiere de forma importante en cuanto aunque ambas entidades cursan con hiponatremia y aumento de la excreción urinaria de sodio, el SPS se asocia con hipovolemia (vs euvolemia o hipervolemia en SSIHA) y su tratamiento debe ir dirigido primariamente a la restauración del volumen corporal y sodio corporal total con soluciones isotónicas. Mientras el tratamiento del SSIHA es opuesto y típicamente se basa en restricción de fluidos, furosemida o demeclociclina. En ambos escenarios se puede utilizar la reposición de sodio con soluciones hipertónicas sin exceder el límite de corrección recomendado por expertos de no > 1 meq/L cada 2 horas (Busl & Rabinstein, 2023; Shah et al., 2018). Varios ECAs con muestras moderadas respaldan la seguridad y efectividad de la fludrocortisona para reducir el exceso de excreción de sodio, el volumen de orina, la hiponatremia y el uso de líquidos intravenosos durante la HSAa, sin demostrar un impacto en resultados funcionales (Diringer et al., 2011; Onur et al., 2019; Shah et al., 2018) .

Bajo el fundamento de elevar el flujo sanguíneo cerebral y prevenir o combatir el vasoespasmo cerebral, la hipervolemia se planteó como una estrategia beneficiosa durante muchos años (Diringer et al., 2011). Posteriormente varios ECAs (heterogéneos, utilizando metas de presión de enclavamiento o PVC) no observaron beneficio alguno en términos de FSC, vasoespasmo o ICT y de hecho sí un aumento en el desarrollo de complicaciones cardiopulmonares (principalmente edema pulmonar pre y postcapilar) y costos (Egge et al., 2001; Rinkel et al., 2004; Tagami et al., 2014). Actualmente la terapia triple H ha sido desechada y sustituida por el aumento hemodinámico euvolémico guiado por metas (con vasopresores y/o inotrópicos) (Anetsberger et al., 2020; Tagami et al., 2014).

## Figura 15

### Interacciones del eje cerebro-pulmón



Fuente: Adaptado de Blanch & Quintel, (2017).

## **Capítulo 3: Manejo Anestésico y el Papel del Neuromonitoreo Multimodal en Pacientes con HSAa**

### **3.1 Generalidades de Manejo Anestésico en HSA Secundaria a Ruptura de Aneurisma Cerebral**

Los siguientes son los objetivos principales del manejo anestésico de la cirugía de clipaje abierto de HSAa (Connolly et al., 2012a; D'Souza, 2015; Greenberg et al., 2022; Henderson Robert et al., 2022; Onur et al., 2019; Picetti et al., 2022a, 2022b; D. Sharma, 2020a):

1. Facilitar el tratamiento definitivo oportuno.
2. Mantener la presión de perfusión cerebral.
3. Evitar cambios bruscos en la presión transmural de la circulación cerebral.
4. Prevenir/manejar el edema cerebral intraoperatorio para facilitar la exposición quirúrgica.
5. Utilizar la monitorización neurofisiológica multimodal.
6. Facilitar y guiar el clipaje temporal o definitivo.
7. Optimizar la fisiología sistémica, incluyendo la oxigenación y medio interno.
8. Anticipar y manejar situaciones de crisis (p. ej., ruptura aneurismática).
9. Facilitar la emergencia oportuna sin complicaciones y la evaluación neurológica.
10. Prevenir el dolor postoperatorio y otras complicaciones como NVPOP.

Los objetivos anestésicos para la intervención endovascular son los mismos que los anteriores con las siguientes excepciones (Sharma, 2020b):

- Consideraciones específicas de la anestesia en lugares remotos.
- Consideraciones sobre la utilización de radiación ionizante.
- La inmovilidad del paciente, especialmente durante el despliegue de espirales y stents es crítica al igual que en la cirugía abierta.
- Considerar el riesgo reacciones adversas a medio de contraste.
- Considerar el manejo de la coagulación (utilización de anticoagulantes /antiagregantes) y los riesgos que esto conlleva.
- Considerar el riesgo de complicaciones como ruptura o isquemia cerebral.

Para los aneurismas complejos que requieren atrapamiento junto con injertos arteriales o venosos de alto flujo y cirugía de reconstrucción, los anestesiólogos deben estar preparados para tiempos prolongados de oclusión temporal, la posibilidad de una pérdida importante de sangre que requiera transfusión o inclusive la utilización de arresto cardiaco (Nerntengian et al., 2020; D. Sharma, 2020a).

### **3.2 Agentes Anestésicos Empleados y Características que Deben Tener**

El agente anestésico ideal para la HSA debe: 1) reducir la tasa metabólica cerebral; 2) evitar la hipertensión intracraneal; 3) mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado; 4) mantener la estabilidad hemodinámica; 5) proporcionar neuroprotección; 6) no interferir con el monitoreo neurofisiológico y; 7) ajustarse fácilmente a la profundidad anestésica requerida que permita una emergencia rápida. Evidentemente, no existe un único agente con todas estas propiedades. Los agentes anestésicos intravenosos e inhalados difieren sustancialmente en sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, lo cual se debe considerar en el contexto de neuroanestesia. La elección además se basa en el estado neurológico del paciente, el procedimiento propuesto (cirugía abierta o tratamiento endovascular), enfermedades coexistentes y la necesidad de monitorización neurofisiológica (Sharma, 2020b).

Es importante evitar cualquier aumento de la demanda metabólica cerebral en caso de posible isquemia cerebral, ya sea por aumento de la PIC (isquemia global) o por oclusión arterial transitoria (isquemia focal)(D. Sharma, 2020a). Una reducción en el flujo sanguíneo cerebral acoplada con una reducción en la tasa metabólica cerebral también es beneficiosa para prevenir el edema cerebral intraoperatoria y mejorar las condiciones quirúrgicas. El propofol reduce la TMC y FSC manteniendo el acoplamiento entre ambos parámetros, mientras que los anestésicos inhalados tienen un efecto dependiente de la dosis sobre el flujo sanguíneo cerebral, con dosis más altas que aumentan el flujo sanguíneo cerebral a pesar de reducir la tasa metabólica cerebral. El propofol sigue siendo el fármaco mas frecuentemente utilizado en neuroanestesia, además de sus

efectos beneficiosos en el FSC, TMC y PIC, también ha demostrado tener efectos neuroprotectores directos en diversos modelos animales de lesión neuronal (propiedades antioxidantes directas, antiinflamatorias y antiapoptóticas) (Esmaeeli et al., 2021).

Los anestésicos inhalados generalmente reducen el flujo sanguíneo cerebral cuando se usan en dosis de menos de 1.0 CAM (concentración alveolar mínima), pero tienden a causar vasodilatación cerebral en concentraciones más altas, lo que conduce a un desacoplamiento entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo (Kaisti et al., 2002). Dicho efecto puede ser ventajoso, de hecho, altas dosis de desflurano aumentan la oxigenación y disminuyen la acidosis del tejido cerebral en pacientes con HSAa de alto grado durante el clipaje temporal (Hoffman et al., 2000). Sin embargo, en pacientes con compromiso de la autoregulación y complianza intracraneal reducida, este aumento del FSC puede empeorar el edema cerebral (Petersen et al., 2003). El isoflurano causa más vasodilatación cerebral que el sevoflurano a una concentración anestésica similar (Matta et al., 1999). Diversos estudios experimentales *in vitro* o en animales han documentado mecanismos de preconditionamiento asociados a los anestésicos inhalados que promueven un fenotipo resistente al desarrollo de vasoespasmo cerebral (Jayaraman et al., 2021; J. W. Lee et al., 2018; Luo et al., 2008; N. Sharma et al., 2020; S. Shi et al., 2015). Basado en modelos animales, también se ha sugerido que los anestésicos volátiles son eficaces para contrarrestar el fenómeno de despolarización cortical propagada y esto podría impactar la fisiopatología y desarrollo de ICT (Kitahara et al., 2001).

En pacientes con tumores supratentoriales se ha demostrado que la PIC es más baja y la PPC más alta en pacientes que recibieron propofol en comparación con sevoflurano o anestesia con isoflurano (Petersen et al., 2003), aunque otro estudio informó condiciones intracraneales similares con anestésicos intravenosos e inhalados < 1.0 CAM (Todd et al., 1993). Un estudio que comparó propofol y desflurano para el clipaje de aneurismas en pacientes con HSA grados WFNS 1-2 no informó diferencias en la hemodinámica intraoperatoria, la relajación cerebral o tiempo hasta la emergencia o la extubación, aunque los valores de saturación de oxígeno venoso yugular intraoperatorio fueron mayores en los pacientes que recibieron desflurano sin

necesariamente asociarse con mejores resultados (Bhardwaj et al., 2018). Algunos estudios pequeños en humanos han reportado menor riesgo de vasoespasmo e ICT de los anestésicos inhalados vs anestésicos intravenosos, sin haber diferencia significativa en resultados funcionales o mortalidad (Athiraman et al., 2022; Luo et al., 2008).

Tanto la anestesia intravenosa como la inhalada pueden ser parte de una técnica de mantenimiento anestésico única, ambas pueden brindar condiciones quirúrgicas óptimas y propiedades neuroprotectoras. Faltan datos sobre el impacto a largo plazo de los agentes anestésicos en los resultados de los pacientes con HSAa. A pesar de que se ha planteado la hipótesis de utilizar ambas técnicas con el fin de sumar efectos neuroprotectores, no hay evidencia a favor y de hecho un estudio observacional reciente con 1001 pacientes para cirugía de aneurisma no roto, encontró un aumento de admisión a UCI y mayor estancia al comparar técnica combinada de anestésico inhalado + propofol vs solo anestésico inhalado (Esmaeeli et al., 2023).

Al seleccionar el agente anestésico se deben considerar otros factores, como el efecto sobre la calidad de la señal de los potenciales evocados. Aunque los agentes inhalados causan aumentos en la latencia dependientes de la dosis y disminuciones en la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS), una concentración de menos de 1.0 CAM suele ser compatible con el monitoreo de los PESS corticales. El mantenimiento anestésico con propofol no afecta los PESS (Boisseau et al., 2002).

Si se contempla la monitorización de los potenciales evocados motores, puede preferirse la anestesia con propofol, especialmente en pacientes con déficits neurológicos preexistentes, aunque menos de 0.5 CAM de desflurano también es compatible con los potenciales evocados motores (Sloan et al., 2015). El remifentanilo es un complemento útil para proporcionar una analgesia intensa y para facilitar la inmovilidad con la monitorización de los potenciales evocados motores, aunque la mayoría de los opioides tienen efectos similares sobre la PIC y la PPC cuando se titulan teniendo en cuenta sus diferencias farmacocinéticas (Guy et al., 1997; Warner et al., 1996).

El óxido nitroso generalmente se evita debido a sus efectos vasodilatadores cerebrales, aumentando el flujo sanguíneo cerebral y su volumen sanguíneo. Además,

parece producir un aumento en el consumo metabólico sobre todo a nivel de tallo cerebral. Debe evitarse si hay evidencia de aire intracraneal (p. ej., como resultado de la colocación de un drenaje ventricular externo)(Dashdorj et al., 2013; Kaisti et al., 2003; Reinstrup et al., 2008).

La dexmedetomidina, un agonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , es un complemento útil en el paciente neurocrítico incluyendo la cirugía de clipaje y el abordaje endovascular. Las ventajas potenciales incluyen la reducción de los requisitos de anestésicos y opioides, la atenuación de las respuestas neuroendocrinas y hemodinámicas, el uso reducido de agentes antihipertensivos y una emergencia más rápida (Ren et al., 2019). Sin embargo, puede afectar negativamente potenciales evocados. En un estudio que involucró cirugía de tumores intracraneales, se encontró que la dosis de carga de dexmedetomidina de 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 10 min seguida de una velocidad de infusión de 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  condujo a falsos positivos en los potenciales evocados motores más frecuentes que el control. Además, la intensidad y la tasa de repetición de la estimulación eléctrica transcraneal requerida fueron significativamente mayores en el grupo de dexmedetomidina, lo que implica dificultad en la adquisición de respuestas adecuadas de los músculos registradores, aunque los PESS no se vieron afectados (W. H. Lee et al., 2019). En un estudio similar en pacientes sometidos a cirugía espinal torácica resección del tumor del cordón umbilical, la adición de dexmedetomidina en las mismas dosis al régimen de propofol-remifentanilo no ejerció ningún efecto adverso sobre los potenciales evocados motores y la monitorización del SSEP (Y. Li et al., 2015). La susceptibilidad de los potenciales evocados motores transcraneales a la dexmedetomidina depende de los niveles sanguíneos de la droga. Como complemento del propofol, la dexmedetomidina en concentraciones plasmáticas objetivo de 0.6-0.8 ng/ml puede atenuar significativamente la amplitud de los potenciales evocados motores transcraneales (Bala et al., 2008; Mahmoud et al., 2010). Se sugiere utilizar con precaución la dexmedetomidina como adyuvante durante la monitorización de los potenciales evocados, evitando dosis superiores a 0.4-0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Sharma, 2020b).

Históricamente la ketamina no ha sido favorecida en la anestesia neuroquirúrgica bajo la premisa de que su administración como fármaco único aumenta la actividad cerebral, con el consiguiente aumento del FSC e inclusive la PIC. Sin embargo, múltiples

estudios han demostrado su seguridad al utilizarse en combinación con otros agentes anestésicos y existe un interés renovado en su uso en pacientes con lesión cerebral aguda, incluida la HSAa debido a sus posibles propiedades de neuroprotección documentadas inicialmente en animales, e inclusive algunos estudios en seres humanos que le asocian con menor disfunción cognitiva post cirugía cardiaca (Hudetz et al., 2009; Nagels et al., 2004). La sedación con ketamina en pacientes con HSAa se ha considerado segura, puede reducir la PIC, el uso de vasopresores, la diseminación de las despolarizaciones corticales y tal vez el riesgo de infarto cerebral (Esmaeeli et al., 2021; Santos et al., 2019; Von der brellie et al., 2017). También se ha utilizado de forma segura durante el clipaje de aneurismas como complemento de la anestesia con isoflurano sin alterar negativamente la hemodinámica cerebral, incluso en pacientes con aumento leve de la PIC (Mayberg et al., 1995). Dado su potencial analgésico y neuroprotector, puede utilizarse como complemento durante la cirugía de HSAa; se debe considerar que la ketamina, principalmente las dosis en bolo, altera la huella o patrón principal del EEG (aumentando el valor del índice de profundidad aunque el paciente continúe bajo anestesia quirúrgica) y pueden alterar los potenciales evocados motores transcraneales (Furutani et al., 2019; Hans et al., 2005).

### **3.3 Inducción de la Anestesia y Manejo de la Vía Aérea**

El objetivo principal de la inducción de la anestesia es prevenir la hipertensión en respuesta a la laringoscopia y la intubación traqueal, que pueden causar un nuevo sangrado debido al aumento de la presión transmural aneurismática. Se deben utilizar las medidas estándar para prevenir las respuestas hemodinámicas. Estas incluyen aumentar la profundidad de la anestesia, el uso de estrategias antinociceptivas (por ejemplo, bolos de fentanilo, remifentanilo) y agentes antihipertensivos de acción corta (por ejemplo: esmolol, nicardipina)(Esmaeeli et al., 2021; D. Sharma, 2020a).

La inducción de secuencia rápida puede ser deseable en pacientes con riesgo de broncoaspiración o vía aérea difícil. Varios autores recomiendan la utilización de rocuronio en dosis de 1-1.2 mg/kg por su perfil de seguridad; sin embargo, extrapolado de otras poblaciones con ICA, la succinilcolina se puede utilizar de manera segura, sin

preocupaciones por un aumento de la PIC después de asegurar una profundidad anestésica adecuada (algunos autores recomienda precurización en este contexto y establecer el riesgo de hiperkalemia asociada) (Brown et al., 1996; Kovarik et al., 1994).

Aunque la hipertensión es perjudicial, la hipotensión también es indeseable dado el riesgo de isquemia cerebral, especialmente en pacientes que experimentan una PIC elevada. La presencia de disfunción miocárdica puede hacer que los pacientes sean particularmente susceptibles a la hipotensión durante la inducción de la anestesia. Por lo tanto, los agentes antihipertensivos como los vasopresores deben estar fácilmente disponibles. La colocación de una vía arterial antes de la inducción anestésica permite la monitorización continua de la presión arterial y la intervención inmediata (D'Souza, 2015). Sin embargo, la colocación de una línea arterial en sí misma puede causar dolor y ansiedad con la consiguiente hipertensión y riesgo de resangrado. La presión arterial puede controlarse de forma no invasiva cada minuto y específicamente después de la inducción de la anestesia, antes de la laringoscopia e inmediatamente después de la intubación traqueal. Se debe colocar una línea arterial de preinducción en pacientes con disfunción cardíaca conocida, particularmente aquellos con valores elevados de troponina, Pro-BNP y/o inestabilidad hemodinámica (Sharma, 2020b).

No existe consenso ni recomendaciones claras sobre cuales valores de PaO<sub>2</sub> se debe buscar. La evidencia es clara con respecto a los efectos deletereos de la hipoxemia y aunque un metaanálisis reciente de alta calidad sobre la evidencia disponible resalta los riesgos potenciales de FIO<sub>2</sub> liberales e hiperoxemia >300mmHg en distintas poblaciones en UCI (Singer et al., 2021). En ICA, la hiperoxia ha sido principalmente estudiada en TCE, con menor cantidad de estudios en eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. En general la evidencia es contradictoria, no hay consistencia con un aumento de peores resultados por hiperoxia en pacientes con ICA incluyendo HSAa, algunos estudios con calidad de evidencia baja, han encontrado mejores resultados con FIO<sub>2</sub> de 0.8 perioperatoria (en cirugía general) o PaO<sub>2</sub> entre 150-250 mmHg( en TCE). Diversas guías recomiendan evitar la hipoxemia <80 mmhg o SpO<sub>2</sub><94% y titular el límite superior basado en la monitorización de la presión tisular de oxígeno(Battaglini et al., 2021; Towner et al., 2020).

Es necesario evitar la hipocapnia(<35 mmhg) y la hipercapnia(>45 mmhg) durante la ventilación con bolsa y mascarilla. La vasodilatación cerebral inducida por hipercarbia puede aumentar la PIC y comprometer la perfusión cerebral. Por otro lado, la hiperventilación agresiva que conduce a la hipocarbia puede reducir de forma aguda la PIC y aumentar la presión transmural a través de la pared del aneurisma, lo que podría provocar un nuevo sangrado (Gritti et al., 2018; Picetti et al., 2022).

Si el paciente dispone de un drenaje ventricular externo (DVE) se debe controlar la PIC durante la inducción de la anestesia. La hipertensión sostenida con bradicardia y asimetría pupilar de nueva aparición después de laringoscopia e intubación pueden indicar un posible resangrado y podría ser evidente en la DVE (Lele et al., 2017; D. Sharma, 2020a).

Las recomendaciones sobre ventilación mecánica en este grupo de pacientes con o sin injuria pulmonar aguda (IPA) se describieron en el apartado sobre complicaciones pulmonares del capítulo II.

La emergencia y extubación deben planificarse y ser discutida por el equipo multidisciplinario cuando el procedimiento esté por acabar. La decisión de despertar al paciente y realizar una extubación temprana en el quirófano vs mantener bajo sedación y trasladar a la unidad de cuidados neurocríticos, debe tomar en consideración: el estado neurológico preoperatorio, el procedimiento ( complejidad, localización o cercanía con áreas cerebrales críticas, duración y complicaciones transoperatorias), la integridad de la fisiología sistémica y la necesidad de una pronta valoración neurológica, así como el destete de la ventilación mecánica. No existen recomendaciones claras o evidencia sobre como llevar a cabo la emergencia y extubación en este grupo de pacientes, algunos autores recomiendan que al igual que en la inducción, la emergencia debe ser suave, garantizar analgesia, reversión de la relajación neuromuscular y evitar el aumento desmedido de la presión arterial, presión venosa y PIC(Benham-Hermetz & Mitchell, 2021; Bose & John, 2017). Algunas técnicas sugeridas para controlar o reducir el estrés cardiovascular o la respuesta de las vías respiratorias durante la extubación son: el uso de fármacos( opiodes de corta duración, dexmetomedina, lidocaína y otros vasoactivos como esmolol, labetalol o nicardipino), la aplicación de anestesia tópica en la vía aérea,

el bloqueo del nervio laríngeo superior, la profundización de la anestesia o el intercambio con una mascarilla laríngea (Benham-Hermetz & Mitchell, 2021; S. S. Yang et al., 2020; Zhang et al., 2020). Aunque la extubación profunda del paciente (sin recuperación del estado neurológico) ha sido una técnica utilizada y recomendada por algunos autores en los pacientes neuroquirúrgicos, no existe evidencia que respalde su superioridad vs extubar al paciente completamente despierto (de hecho un estudio observacional encontró un aumento significativo de complicaciones respiratorias), y además de las contraindicaciones conocidas de esta técnica (pacientes con vía aérea difícil o con riesgo de broncoaspiración), se puede inferir que el riesgo de hipoventilación con alteración de la homeostasia del CO<sub>2</sub> y la posibilidad de deterioro neurológico transoperatorio que no garantice integridad de los reflejos de protección de vía aérea ponen en duda la seguridad de esta técnica en esta población (Benham-Hermetz & Mitchell, 2021; Bose & John, 2017).

### **3.4 Manejo Hemodinámico**

Los objetivos del manejo hemodinámico en la HSA dependen del estadio del procedimiento quirúrgico. De forma resumida, los anestesiólogos deben: 1) evitar cambios bruscos de la presión transmural de la circulación cerebral antes de asegurar el aneurisma y mantener la euvolemia en todo momento; 2) inducir breves períodos de hipertensión durante el clipaje temporal de un vaso proximal y 3) normalizar los objetivos de presión arterial después de asegurar el aneurisma. Antes de asegurar el aneurisma, los cambios bruscos en PA o la hipertensión no controlada pueden provocar un nuevo sangrado. Por lo tanto, evitar la hipertensión durante la colocación de pines craneales, el posicionamiento y la estimulación quirúrgica es fundamental y requiere una estrecha comunicación entre el equipo quirúrgico.

La recomendación actual es mantener la presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg (Connolly Jr et al., 2012; Picetti et al., 2022). La PPC inferior a 70 mmHg puede aumentar el riesgo de isquemia cerebral en pacientes con HSAa de mayor grado (Kett-White et al., 2002; Schmidt et al., 2011), por lo tanto, la hipotensión relativa tampoco es deseable. La presión arterial debe controlarse con un agente fácilmente titulable para

equilibrar el riesgo de nuevas hemorragias relacionadas con la hipertensión y la isquemia cerebral (Connolly Jr et al., 2012). Las opciones comunes para la prevención/tratamiento de la hipertensión incluyen aumentar la profundidad anestésica y la administración de analgésicos (fentanilo, remifentanilo) o agentes antihipertensivos (esmolol, nicardipina). La infiltración de anestésico local en el punto de inserción de los pines craneales y/o el bloqueo de cuero cabelludo, también son una técnica útil.

Existen diferentes recomendaciones para el manejo de la PAM en pacientes con injuria cerebral (Godoy et al., 2023). El Consorcio Europeo de Lesiones Cerebrales recomienda una PAM de  $>90$  mmHg, la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda aconseja una PAM de  $>80$  mmHg y la Fundación de Traumatismos Cerebrales sugiere evitar presiones sistólicas inferiores a 90 mmHg. Estas recomendaciones carecen de evidencia robusta, una única PPC puede no aplicarse a todas las formas de lesión cerebral y la visión estática de uno (PAM) de los tantos determinantes de la PPC, menosprecia la influencia de otros factores como la vasoreactividad a la PaCO<sub>2</sub>, la importancia de la PVC como determinante del drenaje venoso cerebral y la integridad de los mecanismos de autorregulación. Además, aumentar la PPC también puede aumentar la PIC, lo cual puede ser contraproducente (Godoy et al., 2021, 2023; Velly et al., 2015).

La colocación de un clip temporal en el vaso principal suele ser necesaria para facilitar la colocación precisa de un clip permanente, dicho procedimiento puede provocar una reducción de la tensión de oxígeno y un aumento de la tensión de dióxido de carbono en tejidos que ya han sufrido una primera injuria isquémica (Kett-White et al., 2002). Para garantizar la perfusión del cerebro “en riesgo” a través de colaterales durante el clipaje temporal es razonable inducir la hipertensión durante la oclusión temporal anticipada prolongada de un vaso (Connolly et al., 2012b; Picetti et al., 2022). Se recomienda elevar la presión arterial entre un 10 % y un 20 % por encima de la línea de base del paciente.

Un estudio retrospectivo de 2019 que examinó los datos de 1,099 pacientes con HSAa no logró demostrar mejores resultados neurológicos en pacientes que se sometieron a un clipaje quirúrgico o a colocación de espiral endovascular, utilizando un protocolo estandarizado que incluía anestesia intravenosa, monitorización del ETCO<sub>2</sub> entre 35 a 45 mmHg y PAM superior a 80 mmHg, con PAS  $<180$  mmhg previo asegurar y  $<220$  mmhg con aneurisma asegurado (Akkermans et al., 2019). Es importante

destacar que, aunque la hipotensión inducida se utilizó en el pasado para facilitar el clipaje de aneurismas, la misma también ha sido asociada con mayor riesgo de déficits neurológicos nuevos y no está recomendada (Hitchcock et al., 1984; Priebe, 2007).

Tanto la hipovolemia como la hipervolemia se han asociado con malos resultados y se deben implementar medidas avanzadas para garantizar la euvolemia más allá de la estimación de balances (Dodd et al., 2021; Obata et al., 2016; Rinkel et al., 2004; Solomon et al., 1984; Tagami et al., 2014). No hay evidencia robusta y homogénea de que parámetros o tipo de monitorización se debe emplear en ningún tipo de población incluyendo HSAa. Algunos ECA pequeños han asociado la terapia hemodinámica dirigida por objetivos en UCI con mejores resultados (Anetsberger et al., 2020; Hoff et al., 2009; Obata et al., 2016); sin embargo, diversos autores enfatizan en que se debe considerar los riesgos que dispone la utilización de un catéter de arteria pulmonar y con respecto a la PVC, un parámetro accesible y útil en el contexto adecuado, no debe ser visto como sinónimo de volemia, respuesta a fluidos ni precarga (Egge et al., 2001; Hoff et al., 2009; Magder, 2015).

### **3.5 Manejo de PIC y Relajación Cerebral**

La hemorragia, la hidrocefalia aguda y el edema vasogénico o citotóxico pueden provocar hipertensión intracraneal que se puede asociar e isquemia cerebral local o global y aumentar el riesgo de malos resultados. Para facilitar la exposición quirúrgica del aneurisma y evitar el riesgo de lesión cerebral isquémica es fundamental proporcionar “relajación cerebral”. Las estrategias estándar para la relajación cerebral intraoperatoria y el control de la PIC incluyen las siguientes:

1. Mantenimiento de adecuada profundidad de anestesia y analgesia.
2. Optimización de parámetros hemodinámicos (evitar hipotensión y fenómeno de hiperemia).
3. Selección de agentes anestésicos y dosis adecuadas (menos de 1.0 CAM anestésico inhalado).

4. Posicionamiento óptimo (elevación de la cabeza 30-45 grados, evitando la flexión o rotación excesiva del cuello para facilitar el drenaje venoso cerebral).
5. Ventilación controlada para PaO<sub>2</sub> >80 mmHg y normocarbina (PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg). \*Individualice cada caso.
6. Manitol intravenoso o solución salina hipertónica intravenosa.
7. Furosemida intravenosa.
8. Drenaje de LCR.
9. Supresión del estallido con bolo intravenoso de propofol/tiopental.
10. Consideración de periodos cortos de hiperventilación (no < 30-32 mmhg y guiado por neuromonitoreo) si HTIC severa refractaria.
11. Consideración en conjunto con equipo multidisciplinario de la posibilidad de hipotermia terapéutica si HTIC severa refractaria.
12. Consideración en conjunto con equipo multidisciplinario de la necesidad de craneotomía de emergencia si HTIC severa refractaria. (Seule et al., 2009; D. Sharma, 2020a; S. Sharma et al., 2015; Wong et al., 2013)

No existe evidencia robusta que confirme una asociación entre el manejo guiado por algún valor específico de PIC y la mejora de los resultados en ninguna patología de injuria cerebral, de hecho es difícil que esto cambie por el simple hecho que no es ético realizar ensayos con cohortes control. La mayoría de recomendaciones se extrapola del TCE y otras injurias cerebrales que a su vez se basan principalmente en consenso y recomendación de expertos. La monitorización de la PIC en HSAa es un tratamiento estándar recomendado por diferentes sociedades, principalmente en los pacientes con HSAa de alto grado, deterioro súbito del examen neurológico o evidencia por imágenes de HTIC (Hirzallah & Choi, 2016; Xiuyun L, 2020). No existen recomendaciones de monitorizar de forma invasiva previo a la intervención quirúrgica a aquellos pacientes sin indicación preoperatoria.

Aunque no existe un consenso estricto sobre un límite específico de PIC para el tratamiento en estos casos, un umbral comúnmente utilizado es de 20-25 mmHg (Carney et al., 2017). Sin embargo, es importante no basar las decisiones de manejo únicamente en un parámetro aislado como la PIC, sino también considerar las causas

transoperatorias y otros factores clínicos que pueden influir en el resultado del paciente (Connolly et al., 2012). De hecho, cierto grado de HTIC puede ser tolerable y cumplir un efecto hemostático sobre un aneurisma roto reciente, sobre todo porque la mayoría de estos pacientes se presentan con hipertensión arterial y un descenso súbito o importante de la PIC, puede asociarse con hiperemia y/o riesgo de resangrado. El enfoque multidisciplinario y la monitorización continua de varios parámetros fisiológicos, como la PAM, FSC, el EEG, la PtiO<sub>2</sub> y potenciales evocados, pueden ser cruciales para garantizar un manejo óptimo y personalizado del paciente (Macdonald et al., 2021).

Con respecto al manejo de la PaCO<sub>2</sub> no se debe instituir una hiperventilación agresiva antes de la apertura de la dura porque el aumento resultante en la presión transmural puede precipitar un nuevo sangrado (Sharma, 2020a). Aunque anteriormente se utilizaba la hipocapnia como medida para contrarrestar el aumento del FSC producido por los agentes inhalados, la hiperventilación puede conducir a vasoconstricción cerebral excesiva, hipoperfusión regional y/o global, con la consiguiente hipoxia tisular e isquemia cerebral (Basil F.Matta, 2011). Además, produce diversos efectos sistémicos deletéreos; la hipocapnia puede requerir la utilización de volúmenes tidales altos que a su vez se pueden asociar con trastorno V/Q, injuria pulmonar inducida por ventilación mecánica, reducción del GC y RV por aumento de la PIT y la PIA. También puede desplazar la curva de disociación de la hemoglobina del oxígeno a la izquierda (Gouvea Bogossian et al., 2021).

Las recomendaciones actuales son el mantenimiento de la normocapnia y la limitación de la hiperventilación solamente como terapia puente ante HTIC severa (no < 30-32 mmhg), además, se resalta el uso de la neuromonitorización como herramienta para valorar la tolerancia cerebral a la hiperventilación controlada (Gouvea Bogossian et al., 2021; Henderson Robert et al., 2022; Onur et al., 2019; Picetti et al., 2022; Ruhatiya et al., 2020; Vivancos et al., 2014).

La utilización de agentes hiperosmóticos es frecuentemente utilizada en esta población y también se describe en el intraoperatorio (Kundra et al., 2014; S. Sharma et al., 2015). La solución salina hipertónica aumenta el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con HSAa de alto grado y mejora significativamente la oxigenación cerebral (Al-Rawi et al., 2010). Los datos de la cirugía de tumores supratentoriales sugieren una

reducción de la PIC y una reducción del volumen del cerebro más efectivas con dosis equivolumétricas de 3-5 ml/kg de solución salina hipertónica al 3% vs con manitol al 20% (basado en ECAs de buena calidad pero el más grande con 82 pacientes) (Ali, Tetik, et al., 2018; Dostal et al., 2015; Hernández-Palazón et al., 2016).

De manera similar, los metaanálisis de estudios aleatorizados en craneotomía para indicaciones mixtas, incluida la HSAa, informan una relajación cerebral más eficaz con solución salina hipertónica en comparación con manitol (Fang et al., 2018; Shao et al., 2015). Basado en un metaanálisis de 5 estudios pequeños en pacientes con HSAa, y dos ECA pequeños más recientes que evaluaron la relajación cerebral intraoperatoria entre ambas terapias, no existe superioridad de uno vs el otro (Pasarikovski et al., 2017; Rozet et al., 2007; S. Sharma et al., 2015). No hubo homogeneidad entre estudios con respecto a las dosis, concentración, volumen de infusión o momento de repetir la dosificación. Concentraciones de SH entre 3-23.5% son seguras y efectivas para producir una relajación cerebral adecuada. Las dosis más comúnmente utilizada es de 5 ml/kg de manitol 20% (0.5 a 1.5 g/kg) o SH al 3%(S. Sharma et al., 2015).

En general el inicio del efecto y duración de ambos es dependiente de la dosis. Con manitol se reporta disminución de la PIC a los 10-20 min con un pico entre los 20-60 minutos y una duración del efecto de 4 a 6 horas. La SH tiene un inicio de acción más corto (de 5 a 10 min), con un pico entre 20-30 min y una duración de 6 hasta 12 horas. El límite para redosificar más comúnmente utilizado suele ser una natremia <155-160mEq u osmolalidad <320mOsm/L (Turliuc et al., 2019; Usanto & Riantril, 2022). El hecho de que el manitol es un diurético potente y puede causar hipovolemia e hipotensión se debe tomar en cuenta y demanda llevar un control estricto del estado de la volemia. La Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral recomienda evitar la administración periférica de soluciones con una osmolaridad >900 mOsm/L, punto corte que se ha asociado con un mayor riesgo de efectos adversos con sitios de infusión (Deveau et al., 2023). Por consiguiente, se ha aconsejado la administración de manitol 20% (osmolaridad de 1098 mOsm/L) y SH al 3% (osmolaridad de 1027 mOsm/L) a través de un catéter venoso central, debido al riesgo teórico de infiltración y extravasación causado por la administración de un vesicante en una vena periférica (Turliuc et al., 2019). Sin embargo, la evidencia actual y recomendación de expertos respalda su

seguridad (manitol 20% y SH 3%) inclusive en infusiones prolongadas en UCI (de preferencia vías periféricas de grueso calibre y bajo vigilancia). Concentraciones mayores se recomienda administrar por un CVC (Alenazi et al., 2021; Mesghali et al., 2019).

Como se mencionó anteriormente en el apartado de hidrocefalia, el DVE se debe utilizar como herramienta de monitorización y dentro del espectro de manejo de HTIC, tomando en cuenta las consideraciones pertinentes para su utilización y el riesgo teórico que podría conllevar un descenso abrupto de la PIC.

En el algoritmo de tratamiento, las siguientes herramientas a las que se puede recurrir son: la supresión metabólica con tiopental/propofol, la hipotermia terapéutica y la craneotomía descompresiva (Choi et al., 2017a; Seule et al., 2009; Wong et al., 2013). El papel de la supresión metabólica se revisa posteriormente en el apartado de manejo de la temperatura, clipaje temporal y otras estrategias de neuroprotección. La evidencia en cuanto a la mejora de resultados con craneotomía descompresiva, el umbral para realizarla y las características que debe tener es muy limitada. Los autores recomiendan en que debe seguir utilizándose como última medida y previo a consideración de la expectativa de vida y preferencia familiar, además de la indicación clínica (Rossini et al., 2019; Wong et al., 2013).

### **3.6 Manejo de la Temperatura**

La fiebre se asocia a una mayor tasa de resultados desfavorables tras la HSAa. Las recomendaciones actuales aconsejan el mantenimiento de la normotermia tanto en pacientes con HSAa de bajo y alto grado. Se recomienda el tratamiento activo de la temperatura  $>37,5^{\circ}\text{C}$  (Henderson Robert et al., 2022). La hipotermia terapéutica (HT) es una medida de neuroprotección utilizada en diferentes escenarios, como durante arresto cardiaco en cirugía abierta de arco aórtico, post arresto o paro cardiaco desfibrilable extra o intrahospitalario y las diferentes entidades dentro del espectro de injuria cerebral aguda como TCE y eventos cerebrovasculares, incluyendo la HSAa (Yenari & Han, 2012a).

La hipotermia terapéutica se ha sugerido en diferentes etapas dentro del manejo de la HSAa con el objetivo de mejorar los resultados neurológicos (Polderman, 2009). La

disminución de la TMC es el principal mecanismo de neuroprotección descrito de la HT; sin embargo, también puede tener efectos protectores al reducir la liberación de neurotransmisores excitotóxicos, como el glutamato, puede estabilizar las membranas celulares, reducir la formación de radicales libres y disminuir la acumulación de calcio intracelular, lo que puede ayudar a prevenir o frenar la apoptosis y el daño celular (Yenari & Han, 2012b).

Algunas de las complicaciones asociadas con la HT incluyen trastornos de la coagulación, alteraciones en los niveles de electrolitos y alteraciones en la sensibilidad a la hormona antidiurética. Los trastornos de la coagulación pueden aumentar el riesgo de sangrado, mientras que las alteraciones en los niveles de electrolitos, como el potasio y el calcio pueden provocar arritmias cardíacas y otros problemas metabólicos. La disminución de la sensibilidad a la hormona antidiurética puede resultar en alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos, lo que puede afectar la función renal y la hemodinamia (Polderman, 2009).

El estudio IHAST (Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial) evaluó la eficacia de la HT moderada en 1001 pacientes con HSAa de bajo grado sometidos a cirugía de clipaje. El estudio no encontró diferencias significativas en los resultados neurológicos a corto ni largo plazo entre los grupos de HT y normotermia (Todd et al., 2005). El estudio IHAST ha sido criticado por diversos motivos, como la heterogeneidad de la población de pacientes y el manejo óptimo de la hipotermia, como la profundidad, la duración y la velocidad de calentamiento (Polderman, 2009).

Algunos estudios recientes, incluyendo un ECA pequeño, han sugerido la utilidad (sin significancia estadística) de la HT moderada en el manejo de los pacientes con HSAa de alto grado, los estudios son heterogéneos en cuanto al grado de hipotermia (aunque hay una tendencia actual a temperaturas meta no  $<34$  °C), tiempo, duración de la terapia, métodos de enfriamiento y de calentamiento (Choi et al., 2017b; Won et al., 2022).

Con la evidencia disponible (de baja calidad), la utilización de HT intraoperatoria en pacientes con HSAa de bajo grado parece carecer de beneficio (L. R. Li et al., 2016). Sin embargo, en el contexto de HSAa de alto grado, en el periodo intraoperatorio de cirugía de clipaje y el periodo postoperatorio de ambos abordajes, para prevención de vasoespasma e ICT y/o manejo de HTIC o fiebre refractaria, la HT moderada sigue

siendo una herramienta terapéutica válida que pareciera ser segura y con una tendencia a mejorar resultados. Otras modalidades de hipotermia como la HT profunda con arresto cardiaco o HT endovascular selectiva se han utilizado con éxito en el abordaje de aneurismas complejos (Choi et al., 2017b; Mattingly et al., 2021; Nerntengian et al., 2020; Onur et al., 2019; Seule et al., 2009).

### **3.7 Manejo de la Glicemia**

La hiperglicemia se ha reportado hasta en un tercio de los pacientes que ingresan con el diagnóstico de HSAa y se ha asociado a un mayor riesgo de alteraciones cognitivas, a déficits neurológicos y es un factor de riesgo independiente de malos resultados (Godoy et al., 2012; Gruenbaum et al., 2017; Kruyt et al., 2009; D. Liu et al., 2021; Pasternak et al., 2008). Es probable que la hiperglicemia en el diagnóstico sea un epifenómeno del estrés metabólico ante una injuria cerebral aguda. El tratamiento intensivo con insulina tras el clipaje quirúrgico de aneurismas parece disminuir las tasas de infección, aunque el beneficio sobre el vasoespasmo, el resultado neurológico y la mortalidad es cuestionable (Bilotta et al., 2007).

Las recomendaciones actuales sugieren un control estricto de la glicemia con valores <180 mg/dL y >80 md/dL (American Diabetes Association, 2021; Connolly et al., 2012a; Henderson Robert et al., 2022). En el caso específico de los pacientes con HSAa, algunos autores sugieren umbrales para tratamiento más bajos; un cohorte retrospectivo de 389 pacientes en UCI, asoció con significancia estadística el punto corte de <9.2 mm/L (alrededor de 165 mg/dL) con mejores resultados funcionales a 2 y 3 meses (Eagles et al., 2022). Un ECA de 78 pacientes asoció el umbral de <120 mg/dL con una reducción significativa de la tasa de infecciones durante la hospitalización, la reducción en resultados funcionales y mortalidad no fue significativa, hubo un mayor porcentaje de pacientes que presentaron glicemias <80 mg/dL (lo cual se consideró como poco probable de asociarse con peores resultados debido al control estricto cada hora y corrección inmediata) (Bilotta et al., 2007).

### **3.8 Terapia Antifibrinolítica**

Los antifibrinolíticos, como su nombre lo dice, son medicamentos que inhiben el proceso por el cual el complejo activador de plasminógeno tisular (APT)-plasminógeno-fibrina activa el plasminógeno a plasmina para degradar la fibrina en productos de degradación. Existen dos grupos de antifibrinolíticos que varían en su mecanismo de acción, el primero es el inhibidor de las proteasas (aprotinina), que no se utiliza actualmente en la clínica al asociarse significativamente con eventos adversos serios. El otro grupo de antifibrinolíticos son los derivados sintéticos del aminoácido lisina (ácido tranexámico y ácido epsilo-aminocaproico), que ejercen su efecto mediante el bloqueo reversible de los sitios de unión de la lisina a las moléculas de plasminógeno.

Este segundo grupo de antifibrinolíticos (sobre todo el ácido tranexámico, descrito 10 veces más potente su efecto) han demostrado mejorar resultados y ser seguros con evidencia de alta calidad en una amplia gama de contextos, como hemorragia postparto, reducción de transfusión en cirugía cardíaca, hemorragia asociada a trauma e injuria cerebral traumática con glasgow >9 (Relke et al., 2021).

En el contexto del paciente neurocrítico, el estudio TICH-2 un ECA de alta calidad sobre la utilización de ácido tranexámico en las primeras 8 horas tras una hemorragia intracerebral aguda no traumática, reportó una reducción significativa de 7 días en la mortalidad, sin diferencias en resultados funcionales o mortalidad de 90 días. En el caso específico de HSAa, muchos autores y guías previas recomendaban valorar su utilización basados principalmente en el reporte de disminución del resangrado tras su administración temprana (Connolly et al., 2012a; Starke et al., 2008).

Dos metaanálisis recientes, a pesar de haber encontrado una reducción significativa en el riesgo de resangrado (reportándose heterogeneidad alta entre estudios), no encontraron diferencia en complicaciones, resultados funcionales o mortalidad (M. Shi et al., 2022; Sprigg et al., 2018). En 2021 se publicaron los resultados del estudio "ULTRA", un ECA de alta calidad que incluyó 955 pacientes en quienes se administró en el momento del diagnóstico, 1 gramo de ácido tranexámico cada 8 horas por 24 horas o previo al abordaje definitivo (lo que pasara primero). Este ECA no encontró reducción en el riesgo de malos resultados clínicos a 6 meses y tampoco en resangrado. De hecho, hubo una tendencia no significativa a peores resultados clínicos en el grupo de tratamiento, un análisis post hoc de dicho ECA reafirmó los hallazgos en los resultados

clínicos (Post et al., 2021; Tjerkstra et al., 2022). Por lo tanto, el uso de terapia antifibrinolítica en pacientes con HSAa pareciera no tener beneficio y no existe sustento actual para su utilización.

### **3.9 Clip Temporal y Otras Estrategias de Neuroprotección**

Se puede colocar un clip temporal en el vaso principal para reducir el flujo de sangre a través del aneurisma, lo que facilita la disección y la colocación precisa de un clip permanente alrededor del cuello del aneurisma y pareciera disminuir el riesgo de ruptura transoperatoria (Pang et al., 2004). Sin embargo, esta estrategia acarrea el riesgo de isquemia e infarto cerebral postoperatorio sobre todo en aquellos pacientes con HSAa de alto grado, añosos, con intervención luego de 4-10 días desde el sangrado y la utilización múltiple o prolongada (>20 min) del clip temporal (S. Kumar et al., 2021).

Se ha demostrado que el uso de múltiples episodios de oclusión temporal con reperfusiones de 15 minutos entre ellos es seguro y eficaz en casos complejos seleccionados. Algunas posibles estrategias para prevenir el daño isquémico durante el clip temporal incluyen: 1) evitar el clip temporal prolongado (idealmente < 10 min, >15 min de perfusión si es múltiple) (Ogilvy et al., 1996; N. Sharma et al., 2020); 2) monitoreo neurofisiológico intraoperatorio para alertar un cambio de señal debido a isquemia, guiar la tolerancia al clipaje y la perfusión (Kameda et al., 2020; McDermott et al., 1989); 3) el pre y postcondicionamiento metabólico mediante la reducción de la demanda metabólica cerebral (alcanzando la supresión en ráfagas) con barbitúricos y/o propofol o con HT, y 4) hipertensión inducida para reclutar flujo colateral previo, durante el clipaje e inclusive continuando en el periodo postoperatorio (Sharma, 2020b).

A pesar de que en estudios en animales e in vitro, el tiopental, etomidato y propofol han demostrado neuroprotección, en humanos la supresión en ráfagas en el EEG inducida farmacológicamente, no está respaldada bajo evidencia de calidad (Laskowitz & Kolls, 2010; D. Sharma, 2020a; Siddiqi et al., 2023; Slupe & Kirsch, 2018). Algunos estudios pequeños, sobre todo con tiopental, han asociado reducción en la aparición de nuevos infartos y otras complicaciones postoperatorias, en los cuales también se describen otros posibles mecanismos de neuroprotección más allá de la reducción del

FSC y el metabolismo neuronal (uno de los estudios encontró con dosis de 200 mg previo a la colocación de clip, mejores resultados a corto y mediano plazo en cirugía de clipaje para aneurismas no rotos) (B.-G. Kim et al., 2021; Mcconkey & Kien, 2002; Ramesh & Umamaheswara Rao, 2007; Schmid-Elsaesser et al., 1999). La fundación de trauma cerebral en sus últimas recomendaciones sugiere la utilización de tiopental y/o propofol en el contexto de HTIC no controlada (bajo recomendación IIb)(Carney et al., 2017).

Aunque no hay evidencia robusta ni recomendaciones en este contexto y tampoco en el manejo de vasoespasmo, ICT o HTI, diversos autores siguen recomendando la supresión metabólica intraoperatoria con tiopental y/o propofol, como una medida de neuroprotección que puede ser ventajosa, sobre todo en pacientes con HSA de alto grado con aneurismas complejos y colaterales inadecuados o cuando se anticipa un clipaje temporal prolongado, siempre y cuando se tome en consideración y evite el posible efecto hemodinámico de estos agentes (D'Souza, 2015; T. K. Kim & Park, 2011; Kundra et al., 2014).

### **3.10 Manejo de Ruptura Intraoperatoria**

La ruptura intraoperatoria es una complicación potencialmente letal durante la cirugía de clipaje. Anteriormente se abordó el concepto sobre presión transmural y los factores de riesgo para resangrado que también aplican durante el periodo transoperatorio. Algunos factores o momentos intraprocedimiento se enumeran en la Figura 16. El manejo de dicha emergencia dependerá del momento en el cual se de la ruptura, en todo momento la toma de decisiones debe ser producto de una comunicación estrecha entre el equipo quirúrgico. En general se deben dirigir las medidas al: control hemodinámico (mantenimiento de normovolemia y volumen circulante efectivo, equilibrio entre PPC y periodos controlados y guiados de hipotensión entre 40-50 mmHg de PAM), reducción de la PIC, medidas de neuroprotección generales, utilización de clipaje temporal y finalmente puede ser necesario la detención temporal del flujo para facilitar la exposición quirúrgica y permitir el clipaje definitivo y/o temporal (Patcharin Intarakhao et al., 2023). A continuación se describen dos técnicas para detención temporal del flujo:

## **Arresto temporal inducido por adenosina**

En ocasiones, el clipaje temporal puede no ser factible debido a la ubicación del aneurisma o a la dificultad para visualizar la arteria proximal o bien puede ocurrir la ruptura inadvertida del aneurisma al manipularlo o previo a su exposición. En tales situaciones, la detención temporal del flujo sanguíneo con adenosina puede permitir la descompresión del aneurisma, facilitando la colocación óptima del clip permanente o detener el sangrado, despejar el campo quirúrgico y permitir al cirujano tener control de la ruptura (Desai et al., 2017). La adenosina provoca una reducción global del flujo sanguíneo cerebral y, por lo tanto, debe administrarse en estrecha comunicación con el cirujano para minimizar y aprovechar la duración total del flujo sanguíneo cerebral global reducido (S. H. Lee et al., 2015a).

La adenosina actuando mediante acople con el receptor A1 ligado a proteína  $G_i$ , produce una disminución del AMPc y  $Ca^{+2}$  intracelular que se traduce en un efecto dromotrópico y cronotrópico negativo con un inicio de acción rápido (de 10 a 20 seg) y una corta duración que causa bradicardia importante que progresa a una breve asistolia y por consiguiente hipotensión. La duración de la asistolia inducida por adenosina depende de la dosis y es variable. Una dosis de 0.29 a 0.44 mg/kg conduce a aproximadamente 57 (rango, 26 a 105) segundos de hipotensión moderada (Bebawy et al., 2010; S. H. Lee et al., 2015). Una vez que la circulación ha vuelto a la línea de base se pueden administrar dosis adicionales de adenosina si es necesario, aunque es posible que se requiera un aumento de la dosis inicial (Vealey et al., 2017). Es mejor evitar la adenosina en pacientes con arteriopatía coronaria o anomalías del sistema de conducción cardiaco, como síndrome de nodo enfermo y bloqueos AV, así como en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias. La recuperación del ritmo cardiaco después de un paro del flujo puede estar precedida por arritmias cardíacas transitorias que incluyen fibrilación auricular, taquicardia ventricular o aleteo auricular e inclusive alteraciones del segmento ST, aunque basados en ensayos pequeños, pareciera no aumentar el riesgo de complicaciones o efectos adversos cardiacos (Intarakhao et al., 2020; Vealey et al., 2017).

Con anestesiólogos experimentados, la detención temporal del flujo inducida por adenosina es segura para el clipaje de aneurismas en pacientes sin arteriopatía coronaria preexistente, como se ha mostrado en diferentes ensayos pequeños y reportes de caso (Intarakhao et al., 2020; S. H. Lee et al., 2015; Luostarinen et al., 2010).

### **Estimulación ventricular rápida**

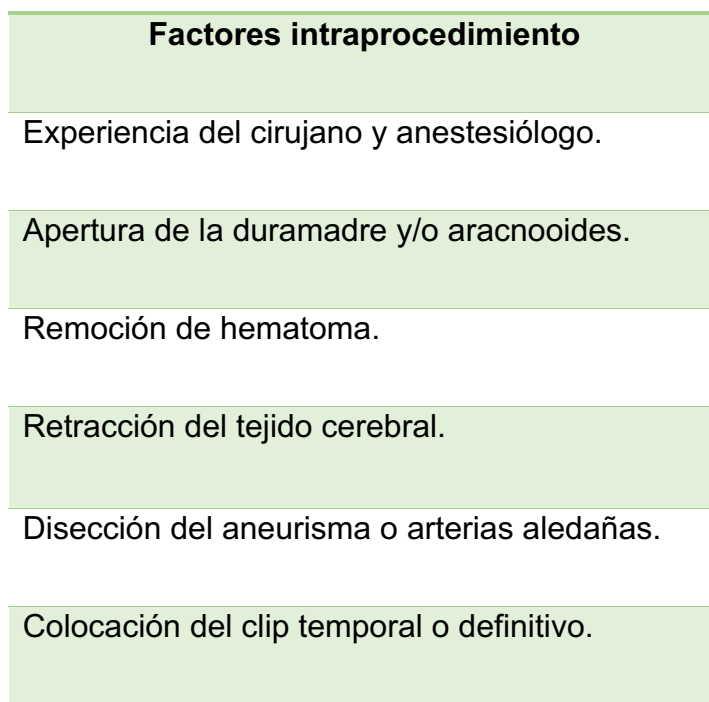
Otra técnica emergente para el control de aneurismas complejos durante el clipaje es la estimulación ventricular rápida, que induce taquicardia ventricular y el llenado ventricular se ve comprometido por la alta frecuencia y la ausencia de sincronía auriculoventricular. La contractilidad ventricular se reduce debido a la contracción ventricular discinética causada por la estimulación apical. Reduce el volumen sistólico y el gasto cardíaco, lo que conduce a una disminución de la presión arterial sin causar un paro cardíaco, lo que permite a los cirujanos diseccionar y asegurar el aneurisma o hacer control del sangrado en caso de ruptura. En comparación con la adenosina, la estimulación ventricular rápida permite un mejor control del tiempo de inicio, la duración de la estimulación y la reducción del flujo/presión inducida en condiciones controladas (Konczalla et al., 2018), además no se debe considerar el riesgo de alergias, reactividad bronquial y pacientes no candidatos por riesgo de bradiarritmias (con nodo enfermo o bloqueos AV)(Grabert et al., 2021). Sin embargo, dada la reducción global del flujo sanguíneo cerebral, la duración de la estimulación ventricular rápida debe minimizarse para evitar la isquemia cerebral.

La técnica implica la introducción de un electrodo de marcapasos bipolar a través de la vena yugular interna en el ventrículo derecho bajo fluoroscopia y la colocación de parches de desfibrilación externos. El marcapasos se inicia a 180 latidos/min y se ajusta al efecto deseado (Konczalla et al., 2018; Saldien et al., 2018a). La mayor parte de la experiencia con marcapasos ventricular rápido es con aneurismas no rotos (Konczalla et al., 2018). Aunque en los últimos años hay diversos reportes con poblaciones pequeñas que han utilizado esta técnica con buenos resultados en el contexto de ruptura transoperatoria (Grabert et al., 2021; Khan et al., 2014a; Saldien et al., 2018b). Los autores indican que es una técnica que considerar en aquellos aneurismas complejos o

de difícil acceso. Debe ser valorada por un equipo multidisciplinario que incluya cardiólogos y no se recomienda en pacientes con cardiopatía coronaria y arritmias cardíacas, faltan más datos sobre el riesgo de arritmias y su seguridad en general (Khan et al., 2014b).

### **Figura 16**

Factores intraprocedimiento asociados con resangrado



### **3.11 Monitoreo Intraoperatorio y el Concepto de Neuromonitoreo Multimodal**

Además de la monitorización estándar de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) que incluye monitorización electrocardiográfica, presión arterial no invasiva, pulsioximetría, temperatura y capnografía, se recomienda: línea arterial para la monitorización invasiva de la PA, así como para la toma de muestras de gases arteriales, electrolitos y glicemia, catéter venoso central para la administración de fármacos vasoactivos, sedoanalgesia, terapia hiperosmolar y medición de variables

hemodinámicas y sonda urinaria para cuantificar diuresis (D. Sharma, 2020a). Diferentes sociedades europeas recomiendan la utilización de monitorización de la estimulación nerviosa periférica (cuando se utilicen relajantes neuromusculares) y temperatura (si se prevé una duración > 30 min del procedimiento), en cualquier paciente sometido a anestesia general (Checketts et al., 2016).

La neuromonitorización multimodal se puede agrupar y resumir de la siguiente manera: 1. presión intracraneal, 2. flujo sanguíneo cerebral, 3. oxigenación cerebral, 4. metabolismo cerebral y 5. funcionamiento o actividad neuronal. Sin embargo, cabe destacar que los procesos fisiológicos que participan en la homeostasis cerebral no se limitan a estos grupos e incluyen otras variables como la hemodinamia sistémica, metabolismo y nutrición global, hemostasia, temperatura, biomarcadores de inflamación y daño celular (Ruhatiya et al., 2020).

### **Monitorización de la PIC**

Existen diferentes métodos de monitorización o estimación de la PIC incluida la monitorización de la PIC epidural, subdural, intraparenquimatosa e intraventricular (ver Figura 17)(Freeman, 2015).

En los pacientes con HSAa, el drenaje ventricular externo (DVE) se usa más frecuentemente debido a su capacidad de monitorizar la PIC y drenar el líquido cefalorraquídeo. La inserción de catéteres ventriculares puede suponer un reto técnico y asociarse a hemorragias relacionadas con la colocación y ventriculitis asociada al catéter. El riesgo de ventriculitis aumenta con el tiempo tras la inserción del catéter, pero puede reducirse mediante el uso de catéteres impregnados de antibióticos o recubiertos de plata.

La segunda forma invasiva más utilizada es la inserción de microtransductores parenquimatosos, siendo los dispositivos de fibra óptica (que transmiten luz hacia un espejo situado en la punta del catéter que se distorsiona con los cambios de la PIC) los más utilizados (el prototipo de esta tecnología es el monitor "CAMINO"). En comparación con los catéteres ventriculares, los dispositivos de medición de la PIC parenquimatosa

son fáciles de insertar y tienen un mejor perfil de seguridad, sobre todo en lo que respecta al riesgo de hematoma e infección; sin embargo, tienen la desventaja que son solo diagnósticos, no es infrecuente su retiro incidental y no permiten una recalibración in vivo. Suelen colocarse aproximadamente 2 cm en el parénquima cerebral a través de un dispositivo de acceso craneal o en una mini craneotomía (Freeman, 2015).

Otros métodos no invasivos han demostrado buena sensibilidad en la estimación de la PIC a través de: medición del diámetro de la vaina del nervio óptico por ultrasonido y medición del índice de pulsabilidad con doppler transcraneal; sin embargo, no son técnicamente útiles específicamente en el periodo transoperatorio.

La interrogación clínica y dinámica de la PIC trajo consigo un mayor entendimiento fisiológico mediante el análisis de la onda de PIC que permite derivar conceptos sobre PPC, compliancia del compartimento y e índices de reactividad (Czosnyka, 2004; Czosnyka et al., 2007).

Las primeras mediciones de la presión del LCR fueron efectuadas por medio de la punción lumbar por Quincke en 1897. Posteriormente el desarrollo del monitoreo de la PIC nace en 1951 por Guillaume y Janny y en 1960 por Lundberg, quienes acuñaron el concepto de que la presión del LCR dentro de la cavidad intracraneal es la expresión de la PIC (Rabelo et al., 2021; Rodríguez-Boto et al., 2015).

La morfología de las onda de PIC en condiciones fisiológicas tiene dos frecuencias y son el resultado de la transmisión pulsátil de la presión arterial a través de los plexos coroideos al LCR y al parénquima cerebral (P1,P2,P3), además de la influencia del ciclo respiratorio en la PIP, el RV y GC (ver Figura 18). Cada latido cardíaco corresponde a una forma de onda de la PIC compuesta por tres picos: pulsación arterial (P1), también conocida como onda de percusión, que se correlaciona con el pulso arterial transmitido a través del plexo coroideo al LCR y a través de una columna de líquido al transductor de la DVE o al parénquima y a la fibra óptica en el caso del monitor intraparenquimatoso. El segundo pico se relaciona con el flujo venoso cerebral, secundario a las fluctuaciones cíclicas del volumen sanguíneo arterial derivadas de la autorregulación que refleja la distensibilidad intracraneal (P2) y finalmente un tercer pico u onda que se produce tras el cierre de la válvula aórtica (P3) (coincide con la onda

dicrota arterial y la PAD). Por lo general en condiciones de PIC y compliancia intracraneal normal, P1 es mayor que P2 y a su vez que P3; sin embargo, en el momento en que se alcanza el límite compensatorio, aumenta el componente P2 que puede progresar a una relación  $P2 > P1$  y eventualmente desaparición de P1 y P3.

Lundberg además identificó diferentes tipos de ondas lentas con relación a las situaciones fisiológicas y fisiopatológicas. Las ondas A se describen como ondas de meseta u ondas vasogénicas que ocurren durante una PIC muy alta ( $> 50$  mmHg) y son sinónimo de baja compliancia, síndrome de Cushing, herniación inminente y mal pronóstico. Las ondas B son elevaciones de corta duración de la PIC (1 a 2 por minuto) con niveles de presión variables de hasta 30–50 mmHg, que aunque no se conoce bien su mecanismo, son inespecíficas, ya que se pueden encontrar en sujetos sanos. Las ondas C son producto de las interacciones de los ciclos cardíaco y respiratorio y se caracterizan por elevaciones más frecuentes (alrededor de 4 a 8 ondas por minuto) de la PIC, hasta valores de 30 mmHg (Frigieri et al., 2021; Harary et al., 2018; Riedel et al., 2021).

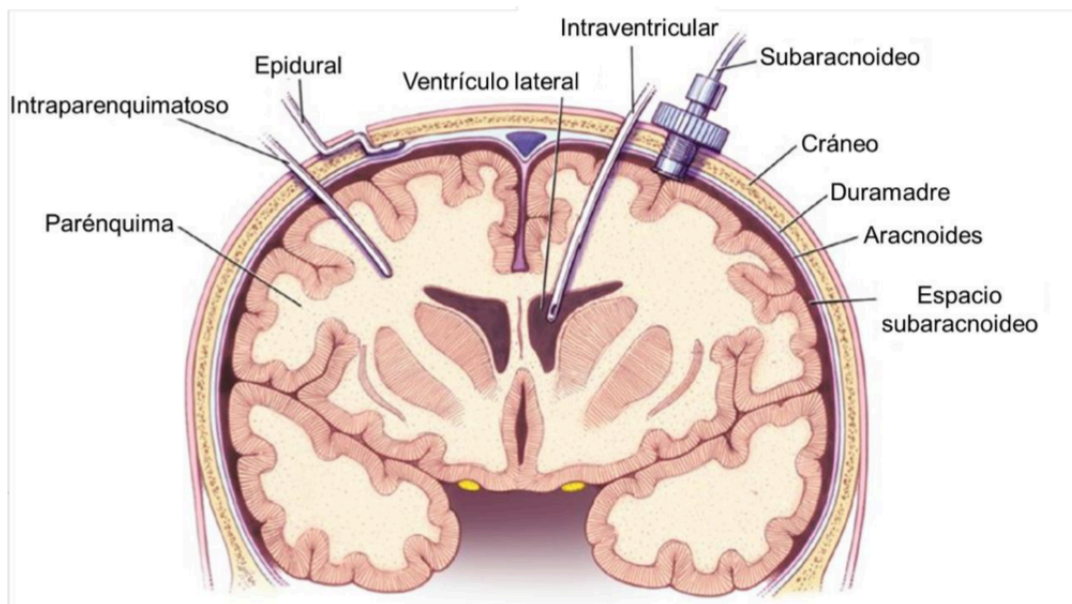
Recientemente y extrapolado inicialmente del manejo de los pacientes con TCE, se han derivado otros valores que derivan de la monitorización de la PIC, como el índice de RAP o en conjunto con las fluctuaciones de la PAM, como el índice de reactividad-presión. Como se mencionó anteriormente, la morfología de la onda de PIC varía en conjunto con el acople ciclo cardíaco - ciclo respiratorio. La diferencia de presión entre la PIC más alta y la más baja durante un ciclo cardíaco se define como la amplitud del pulso (AMP). La AMP aumenta a medida que aumenta la PIC media y una vez que se alcanza la PIC crítica y comienza la alteración de la autoregulación que incluye la vasoreactividad vascular, la AMP disminuye. El índice RAP es el coeficiente de correlación entre la PIC media y la AMP, ha demostrado ser una medida fiable de la distensibilidad (el punto de compensación o compliancia crítica se evidencia cuando el RAP pasa de un valor positivo a negativo)(Jin et al., 2019).

El índice de reactividad-presión, descrito inicialmente por Czosnyka et al. (2004) mide la asociación entre las fluctuaciones de la PAM como un surrogado de la PPC y su efecto en la PIC dependiente de la vasoreactividad cerebral. Este Índice permite valorar

la reserva de autoregulación cerebral y orientar una PPC individualizada. Se calcula mediante la relación entre el coeficiente de mediciones consecutivas de presión arterial y de la PIC, obtenida en intervalos de tiempo. Se expresa entre un rango de 1 y -1, en los que valores negativos denotan la conservación de la reactividad (descenso de la PIC tras un aumento de la PAM), mientras que los valores positivos son indicadores de que los procesos de autorregulación cerebrales están alterados (aumento de la PIC tras un aumento de la PAM) . El punto corte que sugiere alteración de la autoregulación se ha establecido entre +0.1 y 0.3. Este índice ha sido validado por varios autores en el contexto de TCE y aunque algunos autores reportan correlación con mayor riesgo de ICT, los pacientes con HSAa presentan ciertas diferencias en su fisiopatología que no hace completamente extrapolable este método (Lidington et al., 2021).

## Figura 17

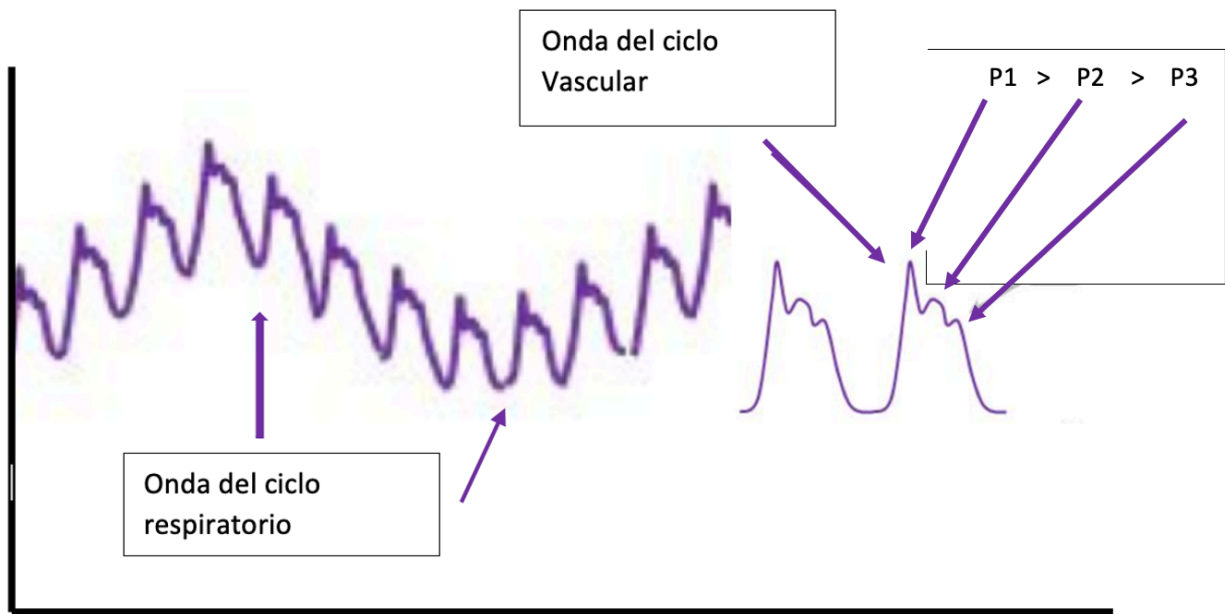
Metodos invasivos de monitorización de la PIC



Fuente: Adapatado de Freeman (2015)

## Figura 18

Curva presión vs tiempo de la onda de PIC. Eje Y (PIC). Eje X(Tiempo)



## Flujo sanguíneo cerebral

Teóricamente la medición directa y continua del FSC puede ser de gran utilidad para integrar con otras variables en el contexto de clipaje de HSAa o bien en la estancia en UCI (Lara & Püttgen, 2018).

El FSC se puede estimar de forma no invasiva mediante Doppler transcraneal (DTC), que proporciona una evaluación global al medir las velocidades de flujo en diferentes vasos intracerebrales (M. T. Yang, 2020).

En el contexto de HSAa, el DTC se utiliza principalmente para detectar vasoespasmo y riesgo de ICT. El valor predictivo del DTC es operador y paciente dependiente y en general es alto (sensibilidad hasta del 90% y especificidad hasta del 71%) para circulación anterior y decae en otros territorios (G. Kumar et al., 2016). Una velocidad media en la ACM  $>120-200$  cm/s con un índice de Lindegaard  $>3$  (relación que normaliza la velocidad de la ACM a la ACI y permite hacer diagnóstico diferencial con

hiperémia; se calcula al dividir la velocidad media de la ACM entre la velocidad media de la ACI) predice de forma fiable vasoespasmo con riesgo de ICT(G. Kumar et al., 2016; S.-H. Park et al., 2022). A pesar de que la utilidad actual del DTC es innegable en el diagnóstico de muerte cerebral y varias guías recomiendan su utilización en el arsenal de neuromonitoreo multimodal en HSAa, su utilidad en el transoperatorio de momento es limitada y es mayormente utilizado en el periodo pre y postoperatorio (Ruhatiya et al., 2020).

Las técnicas de neuroimagen y sus variantes, como TC o RM con perfusión permiten valorar el FSC y de forma más específica la perfusión cerebral. Sin embargo son costosas y brindan información en un momento en específico en el tiempo. Con la implementación de abordajes híbridos, las técnicas de neuroimagen incluyendo la AGSD; o más recientemente la videoangiografía con verde de indocianina, permite visualizar la perfusión in situ, con la limitación de que no permite valorar aquellos vasos fuera del campo quirúrgico y sigue siendo inferior a la AGSD. Diversos autores han publicado con su experiencia con abordajes híbridos en estudios pequeños o reportes de caso, los resultados son alentadores en cuanto ofrecen valoración continua de la vasculatura cerebral en el transoperatorio y aumentan la seguridad de la exclusión total del aneurisma y la permeabilidad del resto de vasos (Fayaz et al., 2022; Gómez-Amador et al., 2023; Schubert et al., 2012).

Actualmente se describen algunas técnicas novedosas para medición del FSC regional con flujometría por difusión térmica o flujometría for láser doppler. La primera con datos alentadores por algunos autores que la han comparado vs TC con xenón estable, utiliza un termistor que se introduce a nivel intracraneal y calcula el flujo con base a las diferencias de temperatura. Mientras la flujometría por láser doppler mide el flujo eritocitario y de momento es una herramienta utilizada en investigación. Ambos métodos tienen limitaciones, como la sensibilidad a la luz, la temperatura ambiente, la sensibilidad al posicionamiento y la incertidumbre con respecto a sus valores predictivos (Lara & Püttgen, 2018; M. T. Yang, 2020).

## **Oxigenación cerebral**

Del manejo del paciente crítico con shock séptico se ha aprendido que la macrohemodinamia e inclusive la normoxia no garantizan un adecuado aporte y utilización de oxígeno a nivel microcirculatorio (Østergaard et al., 2015). Existen diversos tipos de monitorización que han tratado de objetivizar este complejo proceso y actualmente son comúnmente utilizadas para individualizar y guiar diferentes variables fisiológicas como la PIC y PPC o bien medidas terapéuticas como: osmotherapia, hiperventilación, terapia transfusional o necesidad de craneotomía descompresiva (Lara & Püttgen, 2018).

La monitorización de la oxigenación cerebral se utiliza como un parámetro subrogado de la PPC. Para efectos prácticos se pueden dividir en invasivos: saturación venosa del bulbo yugular (SvjO<sub>2</sub>) y presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) y no invasivos: como la espectroscopía de infrarojo cercano (NIRS del inglés)(M. T. Yang, 2020).

## **Invasivos**

### **Saturación venosa del bulbo yugular (SjvO<sub>2</sub>)**

Bajo el mismo fundamento con el que se utiliza la saturación venosa central y mixta de oxígeno para monitorizar en los estados de shock, en el cual asumiendo que el contenido arterial de oxígeno se mantiene estable, la saturación venosa refleja el balance entre aporte y demanda de oxígeno de un determinado territorio, en este caso el cerebro (Bhardwaj et al., 2015).

Se introduce un catéter con una fibra óptica en la punta y se avanza de forma retrograda a través de la vena yugular (Bhardwaj et al., 2015).

Teóricamente la SjvO<sub>2</sub> permite la evaluación de la oxigenación global cerebral y permite la obtención de muestras de sangre para calcular la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno cerebral (AVDO<sub>2</sub>). Sin embargo, además de ser una técnica invasiva que se asocia con complicaciones como infección, colocación incorrecta del catéter, trombosis de la vena yugular y la necesidad de recalibraciones frecuentes; tiene limitaciones importantes como el hecho de que teóricamente se debe colocar en el bulbo

yugular del lado dominante del drenaje venoso cerebral y aunque se creía que por lo general la dominancia es derecha, diversos estudios han reportado heterogeneidad y porcentajes no despreciables de pacientes con dominancia izquierda del drenaje venoso (en el caso de HSAa las técnicas de imagen previamente realizadas podrían dar información sobre la dominancia del drenaje, pero no hay estudios al respecto)(Lara & Püttgen, 2018; Ruhatiya et al., 2020).

Otro factor importante es el hecho de que valora la oxigenación global intracraneal y puede pasar por alto la isquemia crítica regional y su precisión ha sido cuestionada también por el hecho de requerir una colocación precisa, con la punta del catéter al nivel de los cuerpos de C1/C2 en la radiografía lateral del cuello para minimizar la contaminación con vasos extracraneales (Lara & Püttgen, 2018).

Los valores normales de S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> rondan entre 60-75 % y puede haber una diferencia de un 5-15% con respecto al lado contralateral. La mayoría de estudios se derivan de TCE en donde se ha encontrado que valores de S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> <50% o AVDO<sub>2</sub> >9ml/dl sugieren un aumento en la extracción de oxígeno que se traduce en isquemia cerebral y su persistencia en el tiempo se asocia con peores resultados incluyendo mortalidad. La S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> >75% o AVDO<sub>2</sub> <4ml/dl traduce reducción del CMRO<sub>2</sub> dada por hiperemia o muerte cerebral (Grahf et al., 2020; Robba et al., 2022).

### **Tensión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>)**

Le medición de la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) se ha convertido en un estándar de monitorización en TCE en muchos centros. La PtiO<sub>2</sub> mide la oxigenación del tejido cerebral a nivel intersticial, que surge de un gradiente de concentración en equilibrio dado por el FSC a los capilares y el consumo dentro de las células (Fiore et al., 2020). Al igual que con el NIRS, la combinación de PtiO<sub>2</sub> con la monitorización de PIC, y PAM permite derivar parámetros sobre autoregulación que brindan información precoz sobre la alteración de los mecanismos de regulación del FSC (Fiore et al., 2020; Lidington et al., 2021).

La tecnología consiste en un microcateter con electrodo de Clark en la punta que permite la cuantificación de la concentración de oxígeno. El prototipo más conocido y con el que se han realizado la mayoría de estudios publicados es el “Licox”. El catéter se introduce de forma semejante a la fibra de PIC, a través de un trépano y se aloja a nivel de la sustancia blanca. En el caso de HSAa se coloca en el territorio que se cree está en riesgo de isquemia y/o vasoespasmo. La colocación de la sonda se evalúa mediante técnica de imágenes y se puede hacer un test de respuesta con FIO<sub>2</sub> del 100% (Ruhatiya et al., 2020)

La PtiO<sub>2</sub> ha sido ampliamente estudiada en TCE, contando con la evidencia más robusta en cuanto a monitorización de la oxigenación al lado del paciente, con algunos ECA pequeños que han demostrado mejores resultados neurológico tras utilización de monitorización con PIC y PtiO<sub>2</sub> vs PIC aislada. Se consideran valores normales de PtiO<sub>2</sub> de 25-50 mmhg y se ha establecido el punto corte de <20 mmhg como umbral para el manejo activo de la oxigenación (Fiore et al., 2020; Narotam et al., 2022).

En cuanto a HSAa no existen ECAs de calidad al respecto; sin embargo, un metaanálisis reciente con 47 ensayos, recalca su utilidad en conjunto con monitorización de la PIC, microdiálisis y electrocorticografía para detectar aquellos pacientes con clasificaciones clínicas de alto grado; con riesgo de vasoespasmo angiográfico, disminución del FSC e desarrollo de ICT, sin que elevación de la PIC o deterioro clínico evidente. Varios autores han reportado buenos resultados para metas de PIC y PPC (Veldeman et al., 2021a). Actualmente se están llevando a cabo varios ECAs con el fin de estudiar el impacto de esta tecnología en conjunto con el otros parametros de neuromonitorización, en resultados neurológicos y mortalidad en pacientes con ICA ( al menos dos en HSAa) (Fiore et al., 2020).

A pesar de ser invasiva, esta técnica suele ser relativamente segura con una menor incidencia de complicaciones reportada vs otros métodos de monitorización invasivos incluidos la fibra de PIC (un cohorte de 123 pacientes con TCE, observó sangrado intracraneal en 14 pacientes (11%), de las cuales solo uno requirió drenaje quirúrgico). Se debe tener en cuenta la limitante de que su medición se limita a un área

específica circunscrita que puede no reflejar el resto del tejido cerebral (Robba et al., 2022; Veldeman et al., 2021a).

## **No invasivos**

### **Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS)**

El NIRS ha ganado terreno en diferentes contextos, incluyendo el periodo perioperatorio, probablemente por ser una técnica no invasiva y versátil que indaga la saturación de oxígeno regional en diferentes tejidos (Grafh et al., 2020).

Se basa en la ley de Beer-Lambert que establece que la concentración de una sustancia se puede medir en función a su absorción de luz. La hemoglobina como molécula absorbe fotones en las longitudes de onda del infrarrojo entre 650nm y 850 nm, dependiendo de su unión al oxígeno. De esta forma el NIRS brinda un índice relativo de la oxigenación del tejido (saturación de oxígeno) que está debajo del parche transductor (Grafh et al., 2020; Lara & Püttgen, 2018). La profundidad de la penetración de la luz infrarroja, la conformación de la piel incluyendo la densidad de folículos pilosos y el grosor del cráneo determinan la resolución espacial.

La mayoría de estudios que han demostrado mejores resultados tras la utilización y manejo guiado de NIRS deriva de cirugía cardíaca y carotídea. En general, una reducción de la saturación de oxígeno regional cerebral (rSO<sub>2</sub>) superior al 20% o niveles por debajo del 50-60% se asocia con lesión hipóxica o isquémica y mayor riesgo de infarto en diferentes poblaciones neurocríticas (Ruhatiya et al., 2020).

Sin embargo específicamente en el contexto de HSAa, algunos estudios pequeños en UCI han encontrado utilidad como guía en el manejo de aumento hemodinámico y también han asociado umbrales de reducción menores para predecir deterioro neurológico ( >12.7% demostró ser predictor confiable de ICT en una población de 52 pacientes)(Mutoh et al., 2010; J. J. Park et al., 2020).

Se deben tener algunas consideraciones o comprender las limitaciones que tiene esta tecnología. Primeramente se recomienda colocar al menos 3 cm por encima de las

cejas para evitar los senos frontales. La medición involucra 2-3 mm de profundidad (limitándose básicamente a la corteza) y principalmente indaga el territorio de la arteria cerebral anterior y parcialmente la arteria cerebral media. Se basa en algunas suposiciones incluida una relación volumen arterial/ venosa fija (30:70 para "INVOS") y una dispersión constante del flujo, las cuales pueden variar considerablemente en el contexto de HSAa por sangrado, hematoma o edema (Maslehaty et al., 2012). Se describe una contaminación con tejido extracraneal hasta de un 30% y con respecto a los parches, tienen el inconveniente de que la lectura puede alterarse por fiebre, sudor o sangre, además otro problema es la limitación del espacio frontal que se dispone, el cual se debe compartir o competir con sensores de monitorización de la consciencia (Grafh et al., 2020).

## **Metabolismo cerebral**

La microdiálisis cerebral (MDC) permite la cuantificación de intermediarios metabólicos, sustratos y neurotransmisores como glucosa, glutamato, lactato y piruvato. Se utiliza un microcatéter con una membrana semipermeable en el que se infunde una solución de perfusión, que se aproxima a la composición del líquido cefalorraquídeo y permite el muestreo frecuente del dializado (Ruhatiya et al., 2020).

Al igual que el resto de tecnologías, la mayoría de evidencia deriva de TCE, en donde se han encontrado diferentes patrones metabólicos que se asocian con isquemia cerebral y peores resultados . Sin embargo, diversos estudios han corroborado hallazgos similares en HSAa con un valor predictivo fuerte cuando se utiliza en conjunto con otros tipos de monitorización como PIC y PtiO<sub>2</sub>, para detectar vasoespasma y correlacionarse con eventos isquémicos e ICT(Lara & Püttgen, 2018).

En HSAa el catéter se suele colocar en un punto medio entre el territorio de la ACM y la arteria cerebral anterior o bien en la zona ipsilateral a la ruptura del aneurisma.

Los valores de glucosa  $<0,8$  mM y un índice lactado/piruvato (que pareciera ser más específico para isquemia cerebral vs lactato por sí solo)  $>40$  se asocian con isquemia regional y justifican intervención. La elevación del nivel de glutamato también se ha asociado con riesgo de convulsiones y peores resultados (Veldeman et al., 2021a).

A pesar de que la MCD se ha sugerido como una técnica sensible para detectar desbalances en el microambiente neuronal y se describe su utilidad e inclusive superioridad para detectar vasoespasmo asintomático vs DTC, sigue siendo una tecnología costosa y técnicamente engorrosa, además los valores normales y los puntos de corte para varios sustratos no están definidos para guiar intervenciones (Tasneem et al., 2017).

### **Funcionamiento o actividad cerebral**

El EEG en sus diferentes subtipos proporciona información sobre la actividad eléctrica cerebral. Además de permitir la monitorización de la consciencia, identificación de status no convulsivos, fenómenos de despolarización cortical propagada, predecir el riesgo de delirio o sugerir isquemia aguda, también permite la identificación de patrones de riesgo que se han asociado con el desarrollo de isquemia cerebral tardía, vasoespasmo y peores resultados funcionales (Hall Dennis, 2021; Lucke-Wold, 2022). Existen además otros tipos de neuromonitorización del funcionamiento cerebral que cada vez más se utilizan como estándar de seguridad en diferentes procedimientos neuroquirúrgicos incluyendo HSA como la electroneuromiografía (EMG) y los diferentes tipos de potenciales evocados (Rabai et al., 2022; Thirumala et al., 2016).

La fisiopatología de la HSAa es un proceso complejo y dinámico caracterizado por una injuria cerebral aguda, alteración de los mecanismos homeostáticos/ disregulación del metabolismo cerebral y desarrollo de diferentes complicaciones que en conjunto producen lesión cerebral secundaria. Debido a lo anterior, la neuromonitorización multimodal ha surgido como una herramienta valiosa que permite indagar de forma continua las distintas variables neurofisiológicas que participan en los mecanismos de

homeostasis cerebral, así como otras sobre funcionamiento neuronal y de esta manera guiar las intervenciones durante la enfermedad (incluyendo el periodo transoperatorio) basadas en cambios específicos en la microcirculación o microambiente neuronal y su actividad o funcionamiento y no solamente en umbrales genéricos de macrovariables como PAM y PIC, con el objetivo de mejorar la balanza entre aporte y demanda de oxígeno cerebral, evitar noxas intraoperatorias que puedan perpetuar la injuria cerebral secundaria y tal vez mejorar el pronóstico de estos pacientes (Lara & Püttgen, 2018; Ruhatiya et al., 2020; Staarmann et al., 2017; Veldeman et al., 2021b).

Actualmente diversas guías y sociedades internacionales recomiendan bajo evidencia IIb, considerar la utilización del neuromonitoreo multimodal no solo en la unidad de cuidados neurointensivos, si no también en un continuum en la sala de operaciones para guiar el manejo anestésico y quirúrgico (Onur et al., 2019; Ruhatiya et al., 2020).

Diversos estudios han encontrado una sensibilidad alta para predecir deterioro neurológico postoperatorio (Nunes et al., 2018; Staarmann et al., 2017; Thirumala et al., 2016). Aunque la evidencia respecto a resultados a largo plazo es controversial, un ensayo reciente retrospectivo sobre la utilización de potenciales evocados reportó una sensibilidad del 45.5% y no encontró diferencias significativas en déficit neurológico posoperatorio (Nasi et al., 2020); sin embargo, una carta al editor recopiló una serie de sesgos cuestionando sus resultados (Kefalas et al., 2021).

Un metaanálisis reciente encontró que el uso de monitoreo neurofisiológico con potenciales evocados durante el clipaje de un aneurisma intracraneal se asoció con menos déficits neurológicos nuevos, sin mejoría en resultados neurológicos a largo plazo (Veldeman et al., 2021a).

Diversos estudios en esta población en la unidad de cuidados intensivos han establecido la utilidad del neuromonitoreo multimodal (sobre todo en HSAa de alto grado), incluyendo EEG, microdiálisis, oxigenación cerebral, monitorización del flujo sanguíneo cerebral y monitorización hemodinámica avanzada; en el diagnóstico temprano de complicaciones (como crisis convulsivas, vasoespasmo, ICT, edema pulmonar) y optimización individualizada (Lara & Püttgen, 2018; Sarrafzadeh et al., 2002; Veldeman et al., 2021a).

## Discusión

La recopilación, lectura y análisis de literatura médica basada en la evidencia, recomendaciones de expertos y estudios experimentales, permite enfatizar las consideraciones importantes de manejo en el periodo perioperatorio de los pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma cerebral.

A pesar de que muchos de los sistemas de puntuación han demostrado asociación con morbilidad, mortalidad y secuelas neurológicas, suelen ser utilizados como herramientas para seguimiento y comunicación entre médicos, no hay evidencia robusta que respalde o valide su uso para toma de decisiones en cuanto a manejo. Además, el estado clínico y la puntuación de gravedad pueden variar con el tiempo, especialmente al inicio del cuadro.

La evidencia actual no dicta superioridad de algún tipo de abordaje específico por sobre el otro, la asociación con mayor mortalidad en el grupo endovascular publicado en uno de los metaanálisis más recientes por Peng et al., (2022) debe ser vista con cautela, si bien podría estar asociado al mayor riesgo de resangrado con la morbimortalidad que acarrea y podría sugerir una preferencia por la microcirugía al menos en algún subgrupo de pacientes (HSAa de alto grado de circulación anterior). Se debe considerar la hipótesis de que otros factores sean determinantes en mortalidad y considerar la mayor prevalencia de clasificaciones clínicas de alto grado al ingreso en muchos de los pacientes que se someten a manejo endovascular (como sucedió en el metanálisis por Peng et al., (2022)). Faltan estudios que comparen las nuevas modalidades endovasculares en estos pacientes. El abordaje microquirúrgico también continúa en evolución, no solo en la técnica quirúrgica, si no también influenciado por novedades en el manejo anestésico y técnicas de neuromonitorización. La combinación de ambos abordajes en diferentes tiempos durante la enfermedad e inclusive en un único tiempo quirúrgico en una sala híbrida pareciera una opción viable con beneficios indiscutibles en casos complejos específicos.

Las decisiones sobre asegurar el aneurisma (tiempo y tipo de abordaje) deben basarse en una evaluación exhaustiva del paciente que requiere un enfoque multidisciplinario en el que participen neurocirujanos, neurorradiólogos, neurólogos,

especialistas en cuidados neurocríticos (neurointensivistas o neuroanestesiólogos) y otros profesionales sanitarios que trabajen conjuntamente para proporcionar la mejor atención posible a cada paciente. Se deben considerar el estado basal neurológico, funcional y comorbilidades, características reológicas y localización del aneurisma, magnitud de la injuria cerebral primaria, complicaciones, expectativa del paciente o familiar y recursos terapéuticos disponibles.

Se destaca la importancia del manejo oportuno, multidisciplinario y especializado desde el diagnóstico, en aras de garantizar en todo momento neuroprotección y asegurar el aneurisma con la mayor prontitud posible (idealmente en las primeras 24 horas).

Durante la valoración preoperatoria se debe tener la alta sospecha de complicaciones preexistentes no diagnosticadas, tomando en consideración las posibles y frecuentes repercusiones sistémicas de esta entidad, sin dejar de lado el resto de estratificación y optimización preoperatoria no exclusiva de esta población.

Durante el periodo intraoperatorio el objetivo se basa en evidenciar y evitar la injuria cerebral secundaria mientras se proporcionan condiciones quirúrgicas óptimas. La mayoría de los fármacos anestésicos influyen en la fisiología cerebral normal, ya sea directa o indirectamente. Pueden provocar cambios en el flujo sanguíneo cerebral al influir en el calibre de la vasculatura cerebral, al interferir en la autorregulación y el metabolismo cerebral.

La falta de evidencia robusta en muchas de las posibles recomendaciones del manejo anestésico es motivo de debate, demostrar mejoría en puntos fuertes como mortalidad y resultados neurológicos a largo plazo siempre será complejo, es por ello que tiene cabida el concepto de neuromonitoreo multimodal. Es difícil que alguna de estas técnicas de monitorización por sí sola llegue a tener un impacto en mortalidad demostrable bajo evidencia robusta, su utilidad siempre dependerá de nuestra interpretación y accionar.

El comprender e interpretar de forma conjunta la monitorización de las múltiples variables fisiológicas que participan en la homeostasis del cerebro u otras sobre funcionamiento en tiempo real, permite tratar de garantizar un entorno metabólico

adecuado para impedir que la lesión cerebral primaria empeore, favorecer su mejoría y adaptar de forma dinámica e individualizada los recursos terapéuticos a las necesidades de cada paciente.

Refiriéndonos específicamente a nuestro sistema de salud, hay poca información disponible en cuanto a evolución y resultados de dicha patología; sin embargo, el estudio epidemiológico de 2018 por Padilla et al., ratificó el impacto en estadía y costos que representa dicha patología, además señaló un volumen de casos al menos intermedio en cada centro. Dentro de los tres hospitales centrales se cuenta con una gama de recursos comparable con países de altos ingresos (salas de hemodinamia o cirugía abierta con equipos de última generación, un amplio arsenal de técnicas de neuromonitorización en unidades de cuidados neurocríticos o sala de operaciones y personal altamente capacitado).

## **Conclusiones**

No existe como tal un manejo ideal que se pueda generalizar en los pacientes que se presentan para clipaje de aneurisma; sin embargo, el entendimiento de la neurofisiología y la fisiopatología de la HSAa, apoyándose en el neuromonitoreo multimodal permite establecer metas fisiológicas de forma individualizada y preventiva. Dichos pacientes se benefician de un manejo expedito y continuo liderado por expertos desde su diagnóstico hasta el periodo posoperatorio.

Se debe tener especial énfasis en la revisión por aparatos y sistemas en la valoración preoperatoria de dichos pacientes, con el fin de identificar aquellos pacientes que tengan compromiso o estén en riesgo de efectos adversos pulmonares, cardíacos, neurológicos y/o del medio interno.

Los avances en la tecnología han hecho del monitoreo multimodal una opción factible y confiable en UCI, también en sala de operaciones. Se cree que en el futuro, con ayuda de la inteligencia artificial, los sistemas de monitoreo multimodal serán

continuos, mínimamente o no invasivos, personalizados y con un valor predictivo suficiente que facilite la toma de decisiones.

Varios expertos consultados en nuestro país concuerdan en que es imperativo trabajar en; la prevención y tratamiento de los factores de riesgo modificables, mejorar la captación precoz y diagnóstico oportuno de dichos pacientes, la disponibilidad de equipos multidisciplinarios de expertos, la creación de protocolos locales y promoción de educación médica continua en torno al tema, ya que la evidencia continúa bajo investigación y se debe seguir tomando en cuenta para la implementación de nuevas recomendaciones.

Así mismo, la estructuración del manejo preoperatorio y transoperatorio basado en objetivos y apoyado por el neuromonitoreo multimodal permitió la elaboración de un esquema que sirva de ayuda cognitiva en el manejo médico y anestésico para pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática sometidos a cirugía de clipaje.

## Bibliografia

- Abbate, P. M., Hasan, A. T. M. H., Venier, A., Vauclin, V., Pizzuto, S., Sgreccia, A., Maria, F. Di, Coskun, O., Mizutani, K., Rodesch, G., & Consoli, A. (2022). The Cerebral Arterial Wall in the Development and Growth of Intracranial Aneurysms. *Applied Sciences*, 12(12), 5964. <https://doi.org/10.3390/app12125964>
- Ahn, S.-H., Savarraj, J. P., Pervez, M., Jones, W., Park, J., Jeon, S.-B., Kwon, S. U., Chang, T. R., Lee, K., Kim, D. H., Day, A. L., & Choi, H. A. (2018). The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*, 83(1), 137–145. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx364>
- Akkermans, A., van Waes, J. A., Peelen, L. M., Rinkel, G. J., & van Klei, W. A. (2019). Blood pressure and end-tidal carbon dioxide ranges during aneurysm occlusion and neurologic outcome after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*, 130(1), 92–105.
- Albaiceta, G. M., Brochard, L., Dos Santos, C. C., Fernández, R., Georgopoulos, D., Girard, T., Jubran, A., López-Aguilar, J., Mancebo, J., Pelosi, P., Skrobik, Y., Thille, A. W., Wilcox, M. E., & Blanch, L. (2021). The central nervous system during lung injury and mechanical ventilation: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 127(4), 648–659. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.038>
- Alenazi, A. O., Alhalimi, Z. M., Almatar, M. H., & Alhajji, T. A. (2021). Safety of Peripheral Administration of 3% Hypertonic Saline in Critically Ill Patients: A Literature Review. *Critical Care Nurse*, 41(1), 25–30. <https://doi.org/10.4037/ccn2021400>
- Ali, A., Ahmad, M. Q., Malik, M. B., Alvi, Z. Z., Iftikhar, W., Kumar, D., Nasir, U., Ali, N. S., Sayyed, Z., Javaid, R., Waqas, N., Sami, S. A., & Cheema, A. M. (2018). Neurogenic Stunned Myocardium: A Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.3129>
- Ali, A., Tetik, A., Sabanci, P. A., Altun, D., Sivrikoz, N., Abdullah, T., Aydoseli, A., Sencer, A., & Akinci, I. O. (2018). Comparison of 3% Hypertonic Saline and 20% Mannitol for Reducing Intracranial Pressure in Patients Undergoing Supratentorial Brain Tumor Surgery: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 30(2), 171–178. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000446>
- Al-Mufti, F., Morris, N., Lahiri, S., Roth, W., Witsch, J., Machado, I., Agarwal, S., Park, S., Meyers, P. M., Connolly, E. S., & Claassen, J. (2016). Use of Intra-aortic-Balloon Pump Counterpulsation in Patients with Symptomatic Vasospasm

Following Subarachnoid Hemorrhage and Neurogenic Stress Cardiomyopathy. *Journal of Vascular and Interventional Neurology*, 9(1), 28–34.

Al-Rawi, P. G., Tseng, M.-Y., Richards, H. K., Nortje, J., Timofeev, I., Matta, B. F., Hutchinson, P. J., & Kirkpatrick, P. J. (2010). Hypertonic Saline In Patients With Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage Improves Cerebral Blood Flow, Brain Tissue Oxygen, and pH. *Stroke*, 41(1), 122–128.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.560698>

American Diabetes Association. (2021). Standards of Medical Care in Diabete 2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 39(1), 14–43.  
<https://doi.org/10.2337/cd21-as01>

An, H., Park, J., Kang, D.-H., Son, W., Lee, Y.-S., Kwak, Y., & Ohk, B. (2019). Should Cerebral Angiography Be Avoided within Three Hours after Subarachnoid Hemorrhage? *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 62(5), 526–535.  
<https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0238>

Anetsberger, A., Gempt, J., Blobner, M., Ringel, F., Bogdanski, R., Heim, M., Schneider, G., Meyer, B., Schmid, S., Ryang, Y.-M., Wostrack, M., Schneider, J., Martin, J., Ehrhardt, M., & Jungwirth, B. (2020). Impact of Goal-Directed Therapy on Delayed Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 51(8), 2287–2296. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029279>

Anetsberger, A., Jungwirth, B., Blobner, M., Ringel, F., Bernlochner, I., Heim, M., Bogdanski, R., Wostrack, M., Schneider, G., Meyer, B., Graeßner, M., Baumgart, L., & Gempt, J. (2021). Association of Troponin T levels and functional outcome 3 months after subarachnoid hemorrhage. *Scientific Reports*, 11(1), 16154.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95717-w>

April, F., & Monro, A. (1783). *London medical journal, I. Obfervations on the ftrnftiire and functions of the nervous fyjiem, illuftrated with tables. By.*

Asehnoune, K., Mrozek, S., Perrigault, P. F., Seguin, P., Dahyot-Fizelier, C., Lasocki, S., Pujol, A., Martin, M., Chabanne, R., Muller, L., Hanouz, J. L., Hammad, E., Rozec, B., Kerforne, T., Ichai, C., Cinotti, R., Geeraerts, T., Elaroussi, D., Pelosi, P., ... Roquilly, A. (2017). A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Medicine*, 43(7), 957–970.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4764-6>

Athiraman, U., Lele, A. V., Karanikolas, M., Dhulipala, V. B., Jayaraman, K., Fong, C., Kentner, R., Sheolal, R., Vellimana, A., Gidday, J. M., Dhar, R., & Zipfel, G. J. (2022). Inhalational Versus Intravenous Anesthetic Conditioning for Subarachnoid Hemorrhage–Induced Delayed Cerebral Ischemia. *Stroke*, 53(3), 904–912.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035075>

- Baggott, C. D., & Aagaard-Kienitz, B. (2014). Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America*, 25(3), 497–528. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.04.008>
- Bala, E., Sessler, D. I., Nair, D. R., McLain, R., Dalton, J. E., & Farag, E. (2008). Motor and somatosensory evoked potentials are well maintained in patients given dexmedetomidine during spine surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 109(3), 417–425.
- Barpujari, A., Patel, C., Zelmonovich, R., Clark, A., Patel, D., Pierre, K., Scott, K., & Lucke Wold, B. (2021). Pharmaceutical Management for Subarachnoid Hemorrhage. *Recent Trends in Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(2), 16–30.
- Basil F.Matta, D. K. M. M. Smith. (2011). *Core Topics in Neuroanaesthesia and Neurointensive Care*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977558>
- Battaglini, D., Siwicka Gieroba, D., Brunetti, I., Patroniti, N., Bonatti, G., Rocco, P. R. M., Pelosi, P., & Robba, C. (2021). Mechanical ventilation in neurocritical care setting: A clinical approach. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 35(2), 207–220. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.09.001>
- Baumann, A., Audibert, G., McDonnell, J., & Mertes, P. M. (2007). Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(4), 447–455. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01276.x>
- Bebawy, J. F., Gupta, D. K., Bendok, B. R., Hemmer, L. B., Zeeni, C., Avram, M. J., Batjer, H. H., & Koht, A. (2010). Adenosine-Induced Flow Arrest to Facilitate Intracranial Aneurysm Clip Ligation. *Anesthesia & Analgesia*, 110(5), 1406–1411. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d65bf5>
- Benham-Hermetz, J., & Mitchell, V. (2021). Safe tracheal extubation after general anaesthesia. *BJA Education*, 21(12), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.07.003>
- Bhardwaj, A., Bhagat, H., & Grover, V. (2015). Jugular venous oximetry. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 02(03), 225–231. <https://doi.org/10.4103/2348-0548.165046>
- Bhardwaj, A., Bhagat, H., Grover, V. K., Panda, N. B., Jangra, K., Sahu, S., & Singla, N. (2018). Comparison of propofol and desflurane for postanaesthetic morbidity in patients undergoing surgery for aneurysmal SAH: a randomized clinical trial. *Journal of Anesthesia*, 32(2), 250–258.
- Bilotta, F., Spinelli, A., Giovannini, F., Doronzio, A., Delfini, R., & Rosa, G. (2007). The Effect of Intensive Insulin Therapy on Infection Rate, Vasospasm, Neurologic Outcome, and Mortality in Neurointensive Care Unit After Intracranial Aneurysm Clipping in Patients With Acute Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of*

*Neurosurgical Anesthesiology*, 19(3), 156–160.  
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3180338e69>

- Blanch, L., & Quintel, M. (2017). Lung–brain cross talk in the critically ill. *Intensive Care Medicine*, 43(4), 557–559. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4583-1>
- Boisseau, N., Madany, M., Staccini, P., Armando, G., Martin, F., Grimaud, D., & Raucoules-Aimé, M. (2002). Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. *British Journal of Anaesthesia*, 88(6), 785–789.
- Boone, M. D., Jinadasa, S. P., Mueller, A., Shaefi, S., Kasper, E. M., Hanafy, K. A., O’Gara, B. P., & Talmor, D. S. (2017). The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocritical Care*, 26(2), 174–181. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0328-9>
- Bose, G., & John, R. (2017). Deep vs awake extubation for craniotomies. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(11), 658–658.  
<https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.11.658>
- Boulouis, G., Labeyrie, M. A., Raymond, J., Rodriguez-Régent, C., Lukaszewicz, A. C., Bresson, D., Ben Hassen, W., Trystram, D., Meder, J. F., Oppenheim, C., & Naggara, O. (2017). Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 27(8), 3333–3342. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4702-y>
- Brassard, P., Tymko, M. M., & Ainslie, P. N. (2017). Sympathetic control of the brain circulation: Appreciating the complexities to better understand the controversy. *Autonomic Neuroscience*, 207, 37–47. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.05.003>
- Bravo, N., Felipe Huidobro, J., & Quintana, L. (2019). Evaluación de la escala Vasograde como predictor de Isquemia Cerebral Tardía en pacientes con Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática en Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso. *Revista Chilena de Neurocirugía*, 44(1), 12–14.  
<https://doi.org/10.36593/rev.chil.neurocir.v44i1.38>
- Brisman, J. L., Song, J. K., & Newell, D. W. (2006). Cerebral Aneurysms. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 928–939. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052760>
- Brown, M. M., Parr, M. J. A., & Manara, A. R. (1996). The effect of suxamethonium on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with severe head injuries following blunt trauma. *European Journal of Anaesthesiology*, 13(5), 474–477. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.1996.00973.x>
- Bulsara, K. R., Günel, M., Amin-Hanjani, S., Chen, P. R., Connolly, E. S., & Friedlander, R. M. (2015). Results of a national cerebrovascular neurosurgery survey on the management of cerebral vasospasm/delayed cerebral ischemia. *Journal of*

*NeuroInterventional Surgery*, 7(6), 408–411. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011223>

- Bulters, D. O., Santarius, T., Chia, H. L., Parker, R. A., Trivedi, R., Kirkpatrick, P. J., & Kirollos, R. W. (2011). Causes of neurological deficits following clipping of 200 consecutive ruptured aneurysms in patients with good-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, 153(2), 295–303. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0896-y>
- Burzyńska, M., Uryga, A., Kasprowicz, M., Kędziora, J., Szewczyk, E., Woźniak, J., Jarmundowicz, W., & Kübler, A. (2017). Changes in the level of cardiac troponine and disorders in pulmonary gas exchange as predictors of short- and long-term outcomes of patients with aneurysm subarachnoid haemorrhage. *British Journal of Neurosurgery*, 31(6), 653–660. <https://doi.org/10.1080/02688697.2017.1339301>
- Buscot, M.-J., Chandra, R. V., Maingard, J., Nichols, L., Blizzard, L., Stirling, C., Smith, K., Lai, L., Asadi, H., Froelich, J., Reeves, M. J., Thani, N., Thrift, A., & Gall, S. (2022). Association of Onset-to-Treatment Time With Discharge Destination, Mortality, and Complications Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *JAMA Network Open*, 5(1), e2144039. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44039>
- Busl, K. M., & Rabinstein, A. A. (2023). Prevention and Correction of Dysnatremia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*. <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01735-z>
- Canotilho Lage, A., Carvalho, M. T., Pereira, R., Gonçalves, J., Matos, A., Henriques, C., & Barbosa, M. (2020). Ultra-Early Versus Early Aneurysm Surgery After Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Outcome Analysis. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 39(02), 095–100. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709202>
- Carney, N., Totten, A. M., O'Reilly, C., Ullman, J. S., Hawryluk, G. W. J., Bell, M. J., Bratton, S. L., Chesnut, R., Harris, O. A., Kisson, N., Rubiano, A. M., Shutter, L., Tasker, R. C., Vavilala, M. S., Wilberger, J., Wright, D. W., & Ghajar, J. (2017). Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80(1), 6–15. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- Chang, T. R., Kowalski, R. G., Caserta, F., Carhuapoma, J. R., Tamargo, R. J., & Naval, N. S. (2013). Impact of Acute Cocaine Use on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 44(7), 1825–1829. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000749>
- Checketts, M. R., Alladi, R., Ferguson, K., Gemmell, L., Handy, J. M., Klein, A. A., Love, N. J., Misra, U., Morris, C., Nathanson, M. H., Rodney, G. E., Verma, R., & Pandit, J. J. (2016). Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and

- recovery 2015 : Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*, 71(1), 85–93. <https://doi.org/10.1111/anae.13316>
- Chen, H., Zhou, J., Lin, Y.-Q., Zhou, J.-X., & Yu, R.-G. (2018). Intracranial pressure responsiveness to positive end-expiratory pressure in different respiratory mechanics: a preliminary experimental study in pigs. *BMC Neurology*, 18(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1191-4>
- Chen, H., Zhou, X.-F., Zhou, D.-W., Zhou, J.-X., & Yu, R.-G. (2021). Effect of increased positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral oxygenation: impact of respiratory mechanics and hypovolemia. *BMC Neuroscience*, 22(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12868-021-00674-9>
- Chen, S., Luo, J., Reis, C., Manaenko, A., & Zhang, J. (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/8584753>
- Chen, Y., Xia, F., Cai, C., Li, H., Ma, L., Hu, X., & You, C. (2021). Duration and choices of prophylactic anticonvulsants in subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*, 44(5), 2459–2467. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01466-1>
- Chethan P, Venkatasubba Rao, Jose I Suarez, Renee H Martin, Colleen Bauza, Alexandros Georgiadis, Eusebia Calvillo, J Claude Hemphill 3rd, Gene Sung, Mauro Oddo, Fabio Silvio Taccone, & Peter D LeRoux. (2012). The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2474–2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>
- Choi, W., Kwon, S. C., Lee, W. J., Weon, Y. C., Choi, B., Lee, H., Park, E. S., & Ahn, R. (2017a). Feasibility and Safety of Mild Therapeutic Hypothermia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Prospective Pilot Study. *Journal of Korean Medical Science*, 32(8), 1337. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1337>
- Choi, W., Kwon, S. C., Lee, W. J., Weon, Y. C., Choi, B., Lee, H., Park, E. S., & Ahn, R. (2017b). Feasibility and Safety of Mild Therapeutic Hypothermia in Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage: Prospective Pilot Study. *Journal of Korean Medical Science*, 32(8), 1337. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1337>
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2001). Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: *Stroke*, 32(9), 2012–2020. <https://doi.org/10.1161/hs0901.095677>
- Claassen, J., & Park, S. (2022a). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 400(10355), 846–862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00938-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00938-2)

- Claassen, J., & Park, S. (2022b). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. In *The Lancet* (Vol. 400, Issue 10355, pp. 846–862). Elsevier B.V.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00938-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00938-2)
- Coghlan, L. A., Hindman, B. J., Bayman, E. O., Banki, N. M., Gelb, A. W., Todd, M. M., & Zaroff, J. G. (2009). Independent Associations Between Electrocardiographic Abnormalities and Outcomes in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *40*(2), 412–418.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.528778>
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012a). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *43*(6), 1711–1737.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012b). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *43*(6), 1711–1737.  
<https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- Connolly, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., Ogilvy, C. S., Patel, A. B., Thompson, B. G., & Vespa, P. (2012c). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. In *Stroke* (Vol. 43, Issue 6, pp. 1711–1737). <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>
- Connolly Jr, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M., & Ogilvy, C. S. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *43*(6), 1711–1737.
- Czosnyka, M. (2004). Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(6), 813–821.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033126>
- Czosnyka, M., Smielewski, P., Timofeev, I., Lavinio, A., Guazzo, E., Hutchinson, P., & Pickard, J. D. (2007). Intracranial Pressure: More Than a Number. *Neurosurgical Focus*, *22*(5), 1–7. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.5.11>
- Danière, F., Gascou, G., Menjot de Champfleury, N., Machi, P., Leboucq, N., Riquelme, C., Ruiz, C., Bonafé, A., & Costalat, V. (2015). Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *96*(7–8), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2015.05.006>

- Darsaut, T. E., Derksen, C., Farzin, B., Keough, M. B., Fahed, R., Boisseau, W., Letourneau-Guillon, L., Januel, A.-C., Weill, A., Roy, D., Nguyen, T. N., Finitzis, S., Gentric, J.-C., Volders, D., Carlson, A., Chow, M. M., O'Kelly, C., Rempel, J. L., Ashforth, R. A., ... Raymond, J. (2021). Reliability of the Diagnosis of Cerebral Vasospasm Using Catheter Cerebral Angiography: A Systematic Review and Inter- and Intraobserver Study. *American Journal of Neuroradiology*, *42*(3), 501–507. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7021>
- Darsaut, T. E., Jack, A. S., Kerr, R. S., & Raymond, J. (2013). International subarachnoid aneurysm trial – ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *14*(1), 156. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-156>
- Dashdorj, N., Corrie, K., Napolitano, A., Petersen, E., Mahajan, R. P., & Auer, D. P. (2013). Effects of subanesthetic dose of nitrous oxide on cerebral blood flow and metabolism: a multimodal magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *118*(3), 577–586.
- de Oliveira Manoel, A. L., Jaja, B. N., Germans, M. R., Yan, H., Qian, W., Kouzmina, E., Marotta, T. R., Turkel-Parrella, D., Schweizer, T. A., Macdonald, R. L., Etminan, N., Hanggi, D., Hasan, D., Johnston, S. C., Le Roux, P., Mayer, S., Molyneux, A., Noble, A., Quinn, A., ... Tseng, M.-Y. (2015). The VASOGRADE. *Stroke*, *46*(7), 1826–1831. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008728>
- de Rooij, N. K., Greving, J. P., Rinkel, G. J. E., & Frijns, C. J. M. (2013). Early Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *44*(5), 1288–1294. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001125>
- Desai, V. R., Rosas, A. L., & Britz, G. W. (2017). Adenosine to facilitate the clipping of cerebral aneurysms: literature review. *Stroke and Vascular Neurology*, *2*(4), 204–209. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000082>
- Deveau, R. F., Marino, K. K., Crowley, K. E., McLaughlin, K. C., & Culbreth, S. E. (2023). Safety of peripherally administered 3% hypertonic saline. *The American Journal of Emergency Medicine*, *63*, 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.10.051>
- Dietzel, J., Eck, T., & Usichenko, T. (2019). Treating Therapy-Resistant Headache After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Acupuncture. *Neurocritical Care*, *31*(2), 434–438. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00718-3>
- Diringer, M. N., Bleck, T. P., Hemphill, J. C., Menon, D., Shutter, L., Vespa, P., Bruder, N., Connolly, E. S., Citerio, G., Gress, D., Hänggi, D., Hoh, B. L., Lanzino, G., Le Roux, P., Rabinstein, A., Schmutzhard, E., Stocchetti, N., Suarez, J. I., Treggiari, M., ... Zipfel, G. (2011). Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. In *Neurocritical Care* (Vol. 15, Issue 2, pp. 211–240). <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>

- Dodd, W. S., Laurent, D., Dumont, A. S., Hasan, D. M., Jabbour, P. M., Starke, R. M., Hosaka, K., Polifka, A. J., Hoh, B. L., & Chalouhi, N. (2021). Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *Journal of the American Heart Association*, *10*(15). <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021845>
- Dodel, R., Winter, Y., Ringel, F., Spottke, A., Gharevi, N., Müller, I., Klockgether, T., Schramm, J., Urbach, H., & Meyer, B. (2010). Cost of illness in subarachnoid hemorrhage: A German Longitudinal Study. *Stroke*, *41*(12), 2918–2923. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586826>
- Doğan, R. (2018). Ultrasound-guided bilateral greater occipital nerve block on headache seen after endovascular treatment of ruptured or unruptured intracranial aneurysms. A case report. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. <https://doi.org/10.5505/agri.2018.59023>
- Dorhout Mees, S., Rinkel, G. J., Feigin, V. L., Algra, A., van den Bergh, W. M., Vermeulen, M., & van Gijn, J. (2007). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000277.pub3>
- Dostal, P., Dostalova, V., Schreiberova, J., Tyll, T., Habalova, J., Cerny, V., Řehak, S., & Česak, T. (2015). A Comparison of Equivolume, Equiosmolar Solutions of Hypertonic Saline and Mannitol for Brain Relaxation in Patients Undergoing Elective Intracranial Tumor Surgery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *27*(1), 51–56. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000091>
- D'Souza, S. (2015). Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *27*(3), 222–240. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000130>
- Eagles, M. E., Newton, B. D., Rosgen, B. K., Ayling, O. G. S., Muram, S., Tso, M. K., Mitha, A. P., & Macdonald, R. L. (2022). Optimal Glucose Target After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Matched Cohort Study. *Neurosurgery*, *90*(3), 340–346. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001823>
- Egge, A., Waterloo, K., Sjøholm, H., Solberg, T., Ingebrigtsen, T., & Romner, B. (2001). Prophylactic Hyperdynamic Postoperative Fluid Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Clinical, Prospective, Randomized, Controlled Study. *Neurosurgery*, *49*(3), 593–606. <https://doi.org/10.1097/00006123-200109000-00012>
- Esmaeeli, S., Motayagheni, N., Brenes Bastos, A., Ogilvy, C., Thomas, A., Pollard, R., Buhl, L., Baker, M., Phan, S., Hassan, O., Fehnel, C., Eikermann, M., Shaefi, S., & Nozari, A. (2023). Propofol-Based Anesthesia Maintenance and/or Volatile Anesthetics during Intracranial Aneurysm Repair: A Comparative Analysis of Neurological Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(21), 6954. <https://doi.org/10.3390/jcm12216954>

- Esmaeeli, S., Valencia, J., Buhl, L. K., Bastos, A. B., Goudarzi, S., Eikermann, M., Fehnel, C., Pollard, R., Thomas, A., Ogilvy, C. S., Shaefi, S., & Nozari, A. (2021). Anesthetic management of unruptured intracranial aneurysms: a qualitative systematic review. *Neurosurgical Review*, *44*(5), 2477–2492. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01441-w>
- Etminan, N., Chang, H.-S., Hackenberg, K., de Rooij, N. K., Vergouwen, M. D. I., Rinkel, G. J. E., & Algra, A. (2019). Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. *JAMA Neurology*, *76*(5), 588. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>
- Fang, J., Yang, Y., Wang, W., Liu, Y., An, T., Zou, M., & Cheng, G. (2018). Comparison of equiosmolar hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during craniotomies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosurgical Review*, *41*(4), 945–956.
- Fayaz, M., Kareem, K., Wani, A. A., Ramzan, A. U., Malik, N. khursheed, & Rashid, S. (2022). Comparison between Digital Subtraction Angiography and Indocyanine Green Video Angiography in the Operative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Indian Journal of Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1735378>
- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*, *8*(4), 355–369. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0)
- Fiore, M., Bogossian, E., Creteur, J., Oddo, M., & Taccone, F. S. (2020). Role of brain tissue oxygenation (PbtO<sub>2</sub>) in the management of subarachnoid haemorrhage: a scoping review protocol. *BMJ Open*, *10*(9), e035521. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035521>
- Fisher, C. M., Kistler, J. P., & Davis, J. M. (1980). Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*, *6*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198001000-00001>
- Fotakopoulos, G., Makris, D., Kotlia, P., Kapsalaki, E., Papanikolaou, J., Georgiadis, I., Zakynthinos, E., & Fountas, K. (2018). The value of computed tomography perfusion & transcranial Doppler in early diagnosis of cerebral vasospasm in aneurysmal & traumatic subarachnoid hemorrhage. *Future Science OA*, *4*(6), FSO313. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0015>
- Francoeur, C. L., & Mayer, S. A. (2016). Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*, *20*(1), 277. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1447-6>

- Freeman, W. D. (2015). Management of Intracranial Pressure. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21, 1299–1323.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000235>
- Frigieri, G., Yukie Hayashi, C., Nunes Rabelo, N., & Brasil, S. (2021). Intracranial Pressure Waveform: History, Fundamentals and Applications in Brain Injuries. In *Advancement and New Understanding in Brain Injury*. IntechOpen.  
<https://doi.org/10.5772/intechopen.94077>
- Frontera, J. A., Lewin III, J. J., Rabinstein, A. A., Aisiku, I. P., Alexandrov, A. W., Cook, A. M., del Zoppo, G. J., Kumar, M. A., Peerschke, E. I. B., Stiefel, M. F., Teitelbaum, J. S., Wartenberg, K. E., & Zerfoss, C. L. (2016). Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 24(1), 6–46. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0222-x>
- Furutani, K., Deguchi, H., Matsuhashi, M., Mitsuma, Y., Kamiya, Y., & Baba, H. (2019). A Bolus Dose of Ketamine Reduces the Amplitude of the Transcranial Electrical Motor-evoked Potential. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*.  
<https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000653>
- Gathier, C. S., Dankbaar, J. W., van der Jagt, M., Verweij, B. H., Oldenbeuving, A. W., Rinkel, G. J. E., van den Bergh, W. M., Slooter, A. J. C., Algra, A., Beute, G. N., Coert, B. A., Dammers, R., Dippel, D. W. J., Dirven, C. M. F., Horn, J., Müller, M. C., Kesecioglu, J., van Kooten, F., van der Lugt, A., ... Vandertop, W. P. (2015). Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 46(11), 3277–3281.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010537>
- Gathier, C. S., van den Bergh, W. M., van der Jagt, M., Verweij, B. H., Dankbaar, J. W., Müller, M. C., Oldenbeuving, A. W., Rinkel, G. J. E., Slooter, A. J. C., Algra, A., Kesecioglu, J., van der Schaaf, I. C., Dammers, R., Dippel, D. W. J., Dirven, C. M. F., van Kooten, F., van der Lugt, A., Coert, B. A., Horn, J., ... Sluzewski, M. (2018). Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 49(1), 76–83.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017956>
- Gaudino, C., Navone, S. E., Da Ros, V., Guarnaccia, L., Marfia, G., Pantano, P., Peschillo, S., Triulzi, F. M., & Biraschi, F. (2023). Incidence of intra-procedural complications according to the timing of endovascular treatment in ruptured intracranial aneurysms. *Frontiers in Neurology*, 13.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1096651>
- Georgiadis, D., Schwarz, ; S, Baumgartner, ; R W, Veltkamp, ; R, & Schwab, ; S. (2001). Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure in Patients With Acute Stroke. <http://ahajournals.org>

- Ghadri, J.-R., Wittstein, I. S., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, Y. J., Cammann, V. L., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini, R., Eitel, I., Kosuge, M., Nef, H. M., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., ... Templin, C. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal*, 39(22), 2047–2062. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>
- Giorgi, F. S., Galgani, A., Puglisi-Allegra, S., Limanaqi, F., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2020). Locus Coeruleus and neurovascular unit: From its role in physiology to its potential role in Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroscience Research*, 98(12), 2406–2434. <https://doi.org/10.1002/jnr.24718>
- Godoy, D. A., Badenes, R., & Murillo-Cabezas, F. (2021). Ten physiological commandments for severe head injury. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 68(5), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.09.005>
- Godoy, D. A., Brasil, S., Iaccarino, C., Paiva, W., & Rubiano, A. M. (2023). The intracranial compartmental syndrome: a proposed model for acute brain injury monitoring and management. *Critical Care*, 27(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04427-4>
- Godoy, D. A., Di Napoli, M., Biestro, A., & Lenhardt, R. (2012). Perioperative Glucose Control in Neurosurgical Patients. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/690362>
- Goldberg, J., Schoeni, D., Mordasini, P., Z'Graggen, W., Gralla, J., Raabe, A., Beck, J., & Fung, C. (2018). Survival and Outcome After Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. *Stroke*, 49(12), 2883–2889. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022869>
- Gómez-Amador, J. L., Valencia-Ramos, C. G., Sangrador-Deitos, M. V., Eguiluz-Melendez, A., Guinto-Nishimura, G. Y., Hernández-Hernández, A., Romano-Feinholz, S., Ortega-Porcayo, L. A., Velasco-Torres, S., Martínez-Manrique, J. J., Ramírez-Andrade, J. J., & Zenteno-Castellanos, M. (2023). Roadmapping technique in the hybrid operating room for the microsurgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*, 25(1), 50–61. <https://doi.org/10.7461/jcen.2023.E2022.08.004>
- Gouvea Bogossian, E., Peluso, L., Creteur, J., & Taccone, F. S. (2021). Hyperventilation in Adult TBI Patients: How to Approach It? In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.580859>
- Grabert, J., Huber-Petersen, S., Lampmann, T., Eichhorn, L., Vatter, H., Coburn, M., Velten, M., & Güresir, E. (2021). Rapid Ventricular Pacing as a Safe Procedure for Clipping of Complex Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms. *Journal of Clinical Medicine*, 10(22), 5406. <https://doi.org/10.3390/jcm10225406>

- Grahf, D. C., Binz, S. I. J., Belle, T., & Jayaprakash, N. (2020). Watching the Brain: an Overview of Neuromonitoring Systems and Their Utility in the Emergency Department. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 8(1), 25–34. <https://doi.org/10.1007/s40138-020-00208-3>
- Greenberg, S. M., Ziai, W. C., Cordonnier, C., Dowlatshahi, D., Francis, B., Goldstein, J. N., Hemphill, J. C., Johnson, R., Keigher, K. M., Mack, W. J., Mocco, J., Newton, E. J., Ruff, I. M., Sansing, L. H., Schulman, S., Selim, M. H., Sheth, K. N., Sprigg, N., & Sunnerhagen, K. S. (2022). 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 53(7). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
- Gritti, P., Lorini, F. L., Lanterna, L. A., & Bilotta, F. (2018). Periprocedural management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(5), 511–519. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000627>
- Gruenbaum, S. E., Toscani, L., Fomberstein, K. M., Ruskin, K. J., Dai, F., Qeva, E., Rosa, G., Meng, L., & Bilotta, F. (2017). Severe Intraoperative Hyperglycemia Is Independently Associated With Postoperative Composite Infection After Craniotomy: An Observational Study. *Anesthesia & Analgesia*, 125(2), 556–561. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001946>
- Guy, J., Hindman, B. J., Baker, K. Z., Borel, C. O., Maktabi, M., Ostapkovich, N., Kirchner, J., Todd, M. M., Fogarty-Mack, P., & Yancy, V. (1997). Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 86(3), 514–524.
- Haddad, Y. W., Korcari, E., Polsinelli, G. N., & Yuchuan, D. (2021). The effect of cocaine and methamphetamine on saccular aneurysm formation and rupture: A literature review. *Brain Hemorrhages*, 2(3), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.11.002>
- Haegens, N. M., Gathier, C. S., Horn, J., Coert, B. A., Verbaan, D., & van den Bergh, W. M. (2018). Induced Hypertension in Preventing Cerebral Infarction in Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 49(11), 2630–2636. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022310>
- Hall Dennis, S. (2021). *TFG Sheyka Hall Dennis Nov 2*.
- Hamaguchi, A., Fujima, N., Yoshida, D., Hamaguchi, N., & Kodera, S. (2014). Improvement of the Diagnostic Accuracy of MRA with Subtraction Technique in Cerebral Vasospasm. *Journal of Neuroimaging*, 24(6), 548–553. <https://doi.org/10.1111/jon.12147>
- Hans, P., Dewandre, P.-Y., Brichant, J. F., & Bonhomme, V. (2005). Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the

- electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 94(3), 336–340. <https://doi.org/10.1093/bja/aei047>
- Harary, M., Dolmans, R. G., & Gormley, W. (2018). Intracranial Pressure Monitoring—Review and Avenues for Development. *Sensors*, 18(2), 465. <https://doi.org/10.3390/s18020465>
- Hasegawa, Y., Uchikawa, H., Kajiwara, S., & Morioka, M. (2022). Central sympathetic nerve activation in subarachnoid hemorrhage. In *Journal of Neurochemistry* (Vol. 160, Issue 1, pp. 34–50). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jnc.15511>
- Henderson Robert, Cox Julie, Deniz Kenan, & Marsh Aidan. (2022). *Subarachnoid haemorrhage caused by a ruptured aneurysm: diagnosis and management NICE guideline*. [www.nice.org.uk/guidance/ng228](http://www.nice.org.uk/guidance/ng228)
- Hernández-Palazón, J., Fuentes-García, D., Doménech-Asensi, P., Piqueras-Pérez, C., Falcón-Araña, L., & Burguillos-López, S. (2016). A comparison of equivolume, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial craniotomy. *British Journal of Neurosurgery*, 30(1), 70–75. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1109061>
- Heuer, J. F., Pelosi, P., Hermann, P., Perske, C., Crozier, T. A., Brück, W., & Quintel, M. (2011). Acute effects of intracranial hypertension and ARDS on pulmonary and neuronal damage: a randomized experimental study in pigs. *Intensive Care Medicine*, 37(7), 1182–1191. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2232-2>
- Hijdra, A., Braakman, R., van Gijn, J., Vermeulen, M., & van Crevel, H. (1987). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke*, 18(6), 1061–1067. <https://doi.org/10.1161/01.STR.18.6.1061>
- Hile, G. B., & Cook, A. M. (2020). Treatment of headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Multimodal approach. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 22, 100857. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100857>
- Hirzallah, M. I., & Choi, H. A. (2016). The Monitoring of Brain Edema and Intracranial Hypertension. *Journal of Neurocritical Care*, 9(2), 92–104. <https://doi.org/10.18700/jnc.160093>
- Hitchcock, E. R., Tsementzis, S. A., & Dow, A. A. (1984). Short-and long-term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage in relation to intra-operative period of hypotension. *Acta Neurochirurgica*, 70(3), 235–242.
- Hoff, R., Rinkel, G., Verweij, B., Algra, A., & Kalkman, C. (2009). Blood Volume Measurement to Guide Fluid Therapy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 40(7), 2575–2577. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.538116>

- Hoffman, W. E., Wheeler, P., Edelman, G., Charbel, F. T., Torres, N. J., & Ausman, J. I. (2000). Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *92*(2), 442.
- Hostettler, I. C., Lange, N., Schwendinger, N., Frangoulis, S., Hirle, T., Trost, D., Gempt, J., Kreiser, K., Wostrack, M., & Meyer, B. (2023). Duration between aneurysm rupture and treatment and its association with outcome in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Scientific Reports*, *13*(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-27177-9>
- Hravnak, M., Frangiskakis, J. M., Crago, E. A., Chang, Y., Tanabe, M., Gorcsan, J., & Horowitz, M. B. (2009). Elevated Cardiac Troponin I and Relationship to Persistence of Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *40*(11), 3478–3484.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556753>
- Hua, X., Gray, A., Wolstenholme, J., Clarke, P., Molyneux, A. J., Kerr, R. S. C., Clarke, A., Sneade, M., & Rivero-Arias, O. (2021). Survival, Dependency, and Health-Related Quality of Life in Patients With Ruptured Intracranial Aneurysm. *Neurosurgery*, *88*(2), 252–260. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa454>
- Hudetz, J. A., IQBAL, Z., GANDHI, S. D., PATTERSON, K. M., BYRNE, A. J., HUDETZ, A. G., PAGEL, P. S., & WARLTIER, D. C. (2009). Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *53*(7), 864–872. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.01978.x>
- Hunt, W. E., & Hess, R. M. (1968). Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, *28*(1), 14–20.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>
- Inagawa, T., Yahara, K., & Ohbayashi, N. (2014). Risk Factors Associated with Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *54*(6), 465–473. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2013-0169>
- Inamasu, J., Sugimoto, K., Watanabe, E., Kato, Y., & Hirose, Y. (2013). Effect of Insular Injury on Autonomic Functions in Patients With Ruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke*, *44*(12), 3550–3552.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003099>
- Intarakhao, P., Thiarawat, P., Tewaritrueangsri, A., & Pojanasupawun, S. (2020). Low-dose adenosine-induced transient asystole during intracranial aneurysm surgery. *Surgical Neurology International*, *11*, 235. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_79\\_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_79_2020)
- Ironside, N., Buell, T. J., Chen, C.-J., Kumar, J. S., Paisan, G. M., Sokolowski, J. D., Liu, K. C., & Ding, D. (2019). High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *World Neurosurgery*, *125*, e723–e728.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.162>

- Jayaraman, K., Liu, M., Zipfel, G. J., & Athiraman, U. (2021). Sevoflurane and Desflurane Exposures Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Confer Multifaceted Protection against Delayed Cerebral Ischemia. *Biomedicines*, *9*(7), 820. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070820>
- Jin, S.-C., Choi, B. S., & Kim, J.-S. (2019). The RAP Index during Intracranial Pressure Monitoring as a Clinical Guiding for Surgically Treated Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Consecutive Series of Single Surgeon. *Acute and Critical Care*, *34*(1), 71–78. <https://doi.org/10.4266/acc.2019.00437>
- Kaisti, K. K., Långsjö, J. W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipilä, H., Teräs, M., Hinkka, S., Metsähonkala, L., & Scheinin, H. (2003). Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *99*(3), 603–613.
- Kaisti, K. K., Metsähonkala, L., Teräs, M., Oikonen, V., Aalto, S., Jääskeläinen, S., Hinkka, S., & Scheinin, H. (2002). Effects of Surgical Levels of Propofol and Sevoflurane Anesthesia on Cerebral Blood Flow in Healthy Subjects Studied with Positron Emission Tomography. *Anesthesiology*, *96*(6), 1358–1370. <https://doi.org/10.1097/00000542-200206000-00015>
- Kameda, M., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Yasuhara, T., Kurozumi, K., & Date, I. (2020). Precise MEP monitoring with a reduced interval is safe and useful for detecting permissive duration for temporary clipping. *Scientific Reports*, *10*(1), 3507. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60377-9>
- Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R., & Nazar, G. (1985). Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, *16*(4), 562–572. <https://doi.org/10.1161/01.STR.16.4.562>
- Kassell, N., Torner, J., & Charlottesville, V. (1988). Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *Journal of Neurosurgery*, *68*(6). <https://doi.org/10.3171/jns.1988.68.6.0985>
- Kasuya, H., Onda, H., Yoneyama, T., Sasaki, T., & Hori, T. (2003). Bedside Monitoring of Circulating Blood Volume After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *34*(4), 956–960. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000064321.10700.63>
- Kefalas, D., Pérez-Fajardo, G., Solivera, J., Méndez-García, M., & Fountas, K. N. (2021). Letter to the Editor. Methodology and interpretation of intraoperative neuromonitoring during intracranial aneurysm clipping. *Journal of Neurosurgery*, *135*(5), 1583–1584. <https://doi.org/10.3171/2021.3.JNS21520>
- Kellie, G. (1821). *Appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3dr and whose bodies were*

*discovered in the vicinity of leith on the morning of the 4th, november 1821 ; with some reflections on the pathology of the brain.*

- Kerro, A., Woods, T., & Chang, J. J. (2017). Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *Journal of Critical Care*, 38, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.010>
- Kett-White, R., Hutchinson, P. J., Al-Rawi, P. G., Czosnyka, M., Gupta, A. K., Pickard, J. D., & Kirkpatrick, P. J. (2002). Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *Journal of Neurosurgery*, 96(6), 1013–1019.
- Khan, S., Berger, M., Agrawal, A., Huang, M., Karikari, I., Nimjee, S., Zomorodi, A., & McDonagh, D. (2014a). Rapid ventricular pacing assisted hypotension in the management of sudden intraoperative hemorrhage during cerebral aneurysm clipping. *Asian Journal of Neurosurgery*, 9(01), 33–35. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.131066>
- Khan, S., Berger, M., Agrawal, A., Huang, M., Karikari, I., Nimjee, S., Zomorodi, A., & McDonagh, D. (2014b). Rapid ventricular pacing assisted hypotension in the management of sudden intraoperative hemorrhage during cerebral aneurysm clipping. *Asian Journal of Neurosurgery*, 9(01), 33–35.
- Kieninger, M., Kerscher, C., Bründl, E., Bele, S., Proescholdt, M., Zeman, F., Graf, B., Schmidt, N.-O., & Schebesch, K.-M. (2021). Acute hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Frequency, treatment, and outcome. *Journal of Clinical Neuroscience*, 88, 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.004>
- Kim, B.-G., Jeon, Y.-T., Han, J., Bae, Y. K., Lee, S. U., Ryu, J.-H., & Koo, C.-H. (2021). The Neuroprotective Effect of Thiopental on the Postoperative Neurological Complications in Patients Undergoing Surgical Clipping of Unruptured Intracranial Aneurysm: A Retrospective Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1197. <https://doi.org/10.3390/jcm10061197>
- Kim, T. K., & Park, I. S. (2011). Comparative Study of Brain Protection Effect between Thiopental and Etomidate Using Bispectral Index during Temporary Arterial Occlusion. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 50(6), 497. <https://doi.org/10.3340/jkns.2011.50.6.497>
- Kitahara, Y., Taga, K., Abe, H., & Shimoji, K. (2001). The Effects of Anesthetics on Cortical Spreading Depression Elicitation and c-fos Expression in Rats. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 13(1), 26–32. <https://doi.org/10.1097/00008506-200101000-00005>
- Kiwon Lee. (2018). *The NeuroICU Book, Second Edition* (second). McGraw-Hill Professional Publishing.

- Konczalla, J., Platz, J., Fichtlscherer, S., Mutlak, H., Strouhal, U., & Seifert, V. (2018). Rapid ventricular pacing for clip reconstruction of complex unruptured intracranial aneurysms: results of an interdisciplinary prospective trial. *Journal of Neurosurgery*, *128*(6), 1741–1752. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161420>
- Korja, M., Lehto, H., Juvela, S., & Kaprio, J. (2016). Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*, *87*(11), 1118–1123. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003091>
- Kovarik, W. D., Mayberg, T. S., Lam, A. M., Mathisen, T. L., & Winn, H. R. (1994). Succinylcholine Does Not Change Intracranial Pressure, Cerebral Blood Flow Velocity, or the Electroencephalogram in Patients with Neurologic Injury. *Anesthesia & Analgesia*, *78*(3), 469–473. <https://doi.org/10.1213/00000539-199403000-00008>
- Kruyt, N. D., Biessels, G. J., de Haan, R. J., Vermeulen, M., Rinkel, G. J. E., Coert, B., & Roos, Y. B. W. E. M. (2009). Hyperglycemia and Clinical Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *40*(6). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529974>
- Kumar, G., Shahripour, R. B., & Harrigan, M. R. (2016). Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, *124*(5), 1257–1264. <https://doi.org/10.3171/2015.4.JNS15428>
- Kumar, S., Sahana, D., & Menon, G. (2021). Optimal use of temporary clip application during aneurysm surgery – In search of the holy grail. *Asian Journal of Neurosurgery*, *16*(02), 237–242. [https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS\\_465\\_20](https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_465_20)
- Kundra, S., Mahendru, V., Gupta, V., & Choudhary, A. (2014). Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, *30*(3), 328. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.137261>
- Lång, M., Jakob, S. M., Takala, R., Lyngbakken, M. N., Turpeinen, A., Omland, T., Merz, T. M., Wiegand, J., Grönlund, J., Rahi, M., Valtonen, M., Koivisto, T., Røsjø, H., & Bendel, S. (2022). The prevalence of cardiac complications and their impact on outcomes in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Scientific Reports*, *12*(1), 20109. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24675-8>
- Lara, L. R., & Püttgen, H. A. (2018). Multimodality Monitoring in the Neurocritical Care Unit. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *24*(6), 1776–1788. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000671>
- Laskowitz, D. T., & Kolls, B. J. (2010). Neuroprotection in Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *41*(10\_suppl\_1). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595090>

- Lassen, N. A. (1959). Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiological Reviews*, 39(2), 183–238. <https://doi.org/10.1152/physrev.1959.39.2.183>
- Lawton, M. T., & Vates, G. E. (2017). Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 257–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1605827>
- le Roux, A. A., & Wallace, M. C. (2010). Outcome and Cost of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In *Neurosurgery Clinics of North America* (Vol. 21, Issue 2, pp. 235–246). <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.014>
- Lee, H.-H., Jung, Y.-J., Choi, B.-Y., & Chang, C.-H. (2014). Usefulness of Dexmedetomidine during Intracerebral Aneurysm Coiling. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 55(4), 185. <https://doi.org/10.3340/jkns.2014.55.4.185>
- Lee, J. W., Woo, J. H., Baik, H. J., Kim, D. Y., Chae, J. S., Yang, N. R., & Seo, E. K. (2018). The effect of anesthetic agents on cerebral vasospasms after subarachnoid hemorrhage. *Medicine*, 97(31), e11666. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011666>
- Lee, K. S., Zhang, J. J. Y., Nguyen, V., Han, J., Johnson, J. N., Kirollos, R., & Teo, M. (2022). The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurgical Review*, 45(1), 1–25. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01543-z>
- Lee, S. H., Kwun, B. D., Kim, J. U., Choi, J.-H., Ahn, J. S., Park, W., & Yun, J.-H. (2015). Adenosine-induced transient asystole during intracranial aneurysm surgery: indications, dosing, efficacy, and risks. *Acta Neurochirurgica*, 157(11), 1879–1886. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2581-7>
- Lee, V. H., Oh, J. K., Mulvagh, S. L., & Wijdicks, E. F. M. (2006). Mechanisms in Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 5(3), 243–249. <https://doi.org/10.1385/NCC:5:3:243>
- Lee, W. H., Park, C.-K., Park, H.-P., Kim, S.-M., Oh, B.-M., Kim, K., Choi, Y.-D., & Seo, H. G. (2019). Effect of dexmedetomidine combined anesthesia on motor evoked potentials during brain tumor surgery. *World Neurosurgery*, 123, e280–e287.
- Lele, A. V., Hoefnagel, A. L., Schloerker, N., Wyler, D. A., Chaikittisilpa, N., Vavilala, M. S., Naik, B. I., Williams, J. H., Raghavan, L. V., & Koerner, I. P. (2017). Perioperative management of adult patients with external ventricular and lumbar drains: Guidelines from the society for neuroscience in anesthesiology and critical care. In *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* (Vol. 29, Issue 3, pp. 191–210). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000407>
- Lenz, C., Rebel, A., Bucci, E., van Ackern, K., Kuschinsky, W., & Waschke, K. F. (2001). Lack of Hypercapnic Increase in Cerebral Blood Flow at High Blood

- Viscosity in Conscious Blood-exchanged Rats. *Anesthesiology*, 95(2), 408–415.  
<https://doi.org/10.1097/00000542-200108000-00024>
- Li, L. R., You, C., & Chaudhary, B. (2016). Intraoperative mild hypothermia for postoperative neurological deficits in people with intracranial aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(3).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008445.pub3>
- Li, M.-H., Li, Y.-D., Tan, H.-Q., Gu, B.-X., Chen, Y.-C., Wang, W., Chen, S.-W., & Hu, D.-J. (2011). Contrast-free MRA at 3.0 T for the detection of intracranial aneurysms. *Neurology*, 77(7), 667–676.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182299f5a>
- Li, T., Shui, S., Han, X., Yan, L., Ma, J., & Guo, D. (2016). One-stage endovascular embolization for multiple intracranial aneurysms. *Turkish Neurosurgery*.  
<https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.18186-16.1>
- Li, Y., Meng, L., Peng, Y., Qiao, H., Guo, L., Han, R., & Gelb, A. W. (2015). Effects of Dexmedetomidine on motor-and somatosensory-evoked potentials in patients with thoracic spinal cord tumor: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 16(1), 1–8.
- Lidington, D., Wan, H., & Bolz, S. S. (2021). Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.688362>
- Lindgren, A., Vergouwen, M. DI, van der Schaaf, I., Algra, A., Wermer, M., Clarke, M. J., & Rinkel, G. J. (2018). Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003085.pub3>
- Lionel, K. R., Sethuraman, M., Abraham, M., Vimala, S., Prathapadas, U., & Hrishi, A. P. (2019). Effect of Pregabalin on Perioperative Headache in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 10(03), 438–443.  
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1697871>
- Liu, D., Tang, Y., & Zhang, Q. (2021). Admission Hyperglycemia Predicts Long-Term Mortality in Critically Ill Patients With Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis of the MIMIC-III Database. *Frontiers in Neurology*, 12.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.678998>
- Liu, Z., Ajimu, K., Yalikun, N., Zheng, Y., & Xu, F. (2019). Potential Therapeutic Strategies for Intracranial Aneurysms Targeting Aneurysm Pathogenesis. In *Frontiers in Neuroscience* (Vol. 13). Frontiers Media S.A.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01238>

- Lord, A. S., Fernandez, L., Schmidt, J. M., Mayer, S. A., Claassen, J., Lee, K., Connolly, E. S., & Badjatia, N. (2012). Effect of rebleeding on the course and incidence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, *78*(1), 31–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823ed0a4>
- Louw, D. F., Asfora, W. T., & Sutherland, G. R. (2001). A brief history of aneurysm clips. *Neurosurgical Focus*, *11*(2), 1–4. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.11.2.5>
- Lucke-Wold, B. (2022). Utilization of EEG for Monitoring in Subarachnoid hemorrhage Recovery. *Biomedical and Clinical Research*, *1*(1), 01–05. <https://doi.org/10.31579/2834-8486/002>
- Luo, F., Ji, N., Zhang, S., Zhao, J., & Wang, T. (2008). *Changes of Endothelin and Calcitonin Gene-related Peptide Concentrations in Plasma During Propofol Anesthesia*.
- Luostarinen, T., Takala, R. S. K., Niemi, T. T., Katila, A. J., Niemelä, M., Hernesniemi, J., & Randell, T. (2010). Adenosine-induced cardiac arrest during intraoperative cerebral aneurysm rupture. *World Neurosurgery*, *73*(2), 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2009.06.018>
- Macdonald, R. L., & Schweizer, T. A. (2017). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, *389*(10069), 655–666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7)
- Maciel, C. B., Barlow, B., Zaid, A. G., Mounika, A.-M., Peethala, M., Merck, L. H., Aspide, R., Dickinson, K., Miao, G., Shan, G., Bilotta, F., Morris, N., Citerio, G., & Busl, K. M. (2022). *Acute Headache Management for Patients with Subarachnoid Hemorrhage: An International Survey of Healthcare Providers*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1719540/v1>
- Magder, S. (2015). Understanding central venous pressure. *Current Opinion in Critical Care*, *21*(5), 369–375. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000238>
- Maher, M., Schweizer, T. A., & Macdonald, R. L. (2020). Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *51*(4), 1326–1332. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025997>
- Mahmoud, M., Sadhasivam, S., Salisbury, S., Nick, T. G., Schnell, B., Sestokas, A. K., Wiggins, C., Samuels, P., Kabalin, T., & McAuliffe, J. (2010). Susceptibility of transcranial electric motor-evoked potentials to varying targeted blood levels of dexmedetomidine during spine surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *112*(6), 1364–1373.
- Malhotra, A., Wu, X., Gandhi, D., & Sanelli, P. (2018). The Patient with Thunderclap Headache. *Neuroimaging Clinics of North America*, *28*(3), 335–351. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.03.002>

- Marcolini, E., & Hine, J. (2019). Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(2), 203–211. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.1.37352>
- Maslehaty, H., Krause-Titz, U., Petridis, A. K., Barth, H., & Mehdorn, H. M. (2012). Continuous Measurement of Cerebral Oxygenation with Near-Infrared Spectroscopy after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *ISRN Neurology*, 2012, 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/907187>
- Matta, B. F., Heath, K. J., Tipping, K., & Summors, A. C. (1999). Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 91(3), 677.
- Mattingly, T. K., Lopez-Ojeda, P., Arango, M., Harle, C., Kakani, N., Allen, P., Lehrbass, B., & Lownie, S. P. (2021). Endovascular selective hypothermia facilitates giant aneurysm clipping: illustrative case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*, 1(7). <https://doi.org/10.3171/CASE2090>
- Mayberg, T. S., Lam, A. M., Matta, B. F., Domino, K. B., & Winn, H. R. (1995). Ketamine Does Not Increase Cerebral Blood Flow Velocity or Intracranial Pressure During Isoflurane/Nitrous Oxide Anesthesia in Patients Undergoing Craniotomy. *Anesthesia & Analgesia*, 81(1), 84–89. <https://doi.org/10.1097/00000539-199507000-00017>
- Mazeraud, A., Robba, C., Rebor, P., Iaquaniello, C., Vargiolu, A., Rass, V., Bogossian, E. G., Helbok, R., Taccone, F. S., & Citerio, G. (2021). Acute Distress Respiratory Syndrome After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Impact on the Outcome in a Large Multicenter, Retrospective Cohort. *Neurocritical Care*, 34(3), 1000–1008. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01115-x>
- Mcconkey, P. P., & Kien, N. D. (2002). Cerebral Protection with Thiopentone during Combined Carotid Endarterectomy and Clipping of Intracranial Aneurysm. *Anaesthesia and Intensive Care*, 30(2), 219–222. <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000217>
- McCormack, R. F., & Hutson, A. (2010). Can Computed Tomography Angiography of the Brain Replace Lumbar Puncture in the Evaluation of Acute-onset Headache After a Negative Noncontrast Cranial Computed Tomography Scan? *Academic Emergency Medicine*, 17(4), 444–451. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00694.x>
- McDermott, M. W., Durity, F. A., Borozny, M., & Mountain, M. A. (1989). Temporary vessel occlusion and barbiturate protection in cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery*, 54. <https://doi.org/10.1097/00006123-198907000-00010>
- McNeill, L., English, S. W., Borg, N., Matta, B. F., & Menon, D. K. (2013). Effects of Institutional Caseload of Subarachnoid Hemorrhage on Mortality. *Stroke*, 44(3), 647–652. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.681254>

- Merritt, W. C., Berns, H. F., Ducruet, A. F., & Becker, T. A. (2021). Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. *Surgical Neurology International*, 12, 506. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_576\\_2021](https://doi.org/10.25259/SNI_576_2021)
- Mesghali, E., Fitter, S., Bahjri, K., & Moussavi, K. (2019). Safety of Peripheral Line Administration of 3% Hypertonic Saline and Mannitol in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*, 56(4), 431–436. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.046>
- Meurer, W. J., Walsh, B., Vilke, G. M., & Coyne, C. J. (2016). Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. *The Journal of Emergency Medicine*, 50(4), 696–701. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.07.048>
- Modi, S., Shah, K., Schultz, L., Tahir, R., Affan, M., & Varelas, P. (2019). Cost of hospitalization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the United States. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 182, 167–170. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.018>
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L.-M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A., & Sandercock, P. (2005). International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *The Lancet*, 366(9488), 809–817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67214-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67214-5)
- Morad, A. H., Tamargo, R. J., & Gottschalk, A. (2016). The Longitudinal Course of Pain and Analgesic Therapy Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Cohort Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(10), 1617–1625. <https://doi.org/10.1111/head.12908>
- Mori, R., Yuki, I., Kajiwara, I., Nonaka, Y., Ishibashi, T., Karagiozov, K., Dahmani, C., & Murayama, Y. (2016). Hybrid Operating Room for Combined Neuroendovascular and Endoscopic Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms with Intraventricular Hemorrhage. *World Neurosurgery*, 89, 727.e9-727.e12. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.01.010>
- Muehlschlegel, S. (2018). Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 24(6). <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>
- Muizelaar, J. P., & Becker, D. P. (1986). Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surgical Neurology*, 25(4), 317–325. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(86\)90205-3](https://doi.org/10.1016/0090-3019(86)90205-3)
- Muroi, C., Keller, M., Pangalu, A., Fortunati, M., Yonekawa, Y., & Keller, E. (2008). Neurogenic Pulmonary Edema in Patients With Subarachnoid Hemorrhage. *Journal*

*of Neurosurgical Anesthesiology*, 20(3), 188–192.  
<https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181778156>

Mutoh, T., Ishikawa, T., Suzuki, A., & Yasui, N. (2010). Continuous Cardiac Output and Near-Infrared Spectroscopy Monitoring to Assist in Management of Symptomatic Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 13(3), 331–338. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9383-9>

Nagels, W., Demeyere, R., Van Hemelrijck, J., Vandebussche, E., Gijbels, K., & Vandermeersch, E. (2004). Evaluation of the Neuroprotective Effects of S(+)-Ketamine During Open-Heart Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1595–1603. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000117227.00820.0C>

Naidech, A. M., Garg, R. K., Liebling, S., Levasseur, K., Macken, M. P., Schuele, S. U., & Batjer, H. H. (2009). Anticonvulsant Use and Outcomes After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 40(12), 3810–3815. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559948>

Naidech, A. M., Kreiter, K. T., Janjua, N., Ostapkovich, N., Parra, A., Commichau, C., Connolly, E. S., Mayer, S. A., & Fitzsimmons, B.-F. M. (2005). Phenytoin Exposure Is Associated With Functional and Cognitive Disability After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 36(3), 583–587. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000141936.36596.1e>

Nakai, K., Itakura, T., Naka, Y., Nakakita, K., Kamei, I., Imai, H., Yokote, H., & Komai, N. (1986). The distribution of adrenergic receptors in cerebral blood vessels: an autoradiographic study. *Brain Research*, 381(1), 148–152. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90703-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90703-1)

Nakazaki, M., Nonaka, T., Nomura, T., Onda, T., Yonemasu, Y., Takahashi, A., Hashimoto, Y., Honda, O., Oka, S., Sasaki, M., Daibo, M., & Honmou, O. (2017). Cerebral aneurysm neck diameter is an independent predictor of progressive occlusion after stent-assisted coiling. *Acta Neurochirurgica*, 159(7), 1313–1319. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3199-8>

Naredi, S., Lambert, G., Edén, E., Zäll, S., Runnerstam, M., Rydenhag, B., & Friberg, P. (2000). Increased Sympathetic Nervous Activity in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 31(4), 901–906. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.4.901>

Narotam, P. K., Garton, A., Morrison, J., Nathoo, N., & Narotam, N. (2022). Brain Oxygen-Directed Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Temporal Patterns of Cerebral Ischemia During Acute Brain Attack, Early Brain Injury, and Territorial Sonographic Vasospasm. *World Neurosurgery*, 166, e215–e236. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.06.149>

Nasi, D., Meletti, S., Tramontano, V., & Pavesi, G. (2020). Intraoperative neurophysiological monitoring in aneurysm clipping: Does it make a difference? A

- systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 196, 105954. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105954>
- Nemer, S. N., Caldeira, J. B., Azeredo, L. M., Garcia, J. M., Silva, R. T., Prado, D., Santos, R. G., Guimarães, B. S., Ramos, R. A., Noé, R. A., & Souza, P. C. P. (2011). Alveolar recruitment maneuver in patients with subarachnoid hemorrhage and acute respiratory distress syndrome: A comparison of 2 approaches. *Journal of Critical Care*, 26(1), 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.04.015>
- Nerntengian, N., Gkasdaris, G., & Birbilis, T. (2020). Clipping of a basilar tip aneurysm using hypothermia and circulatory arrest: a case report. *Journal of Surgical Case Reports*, 2020(10). <https://doi.org/10.1093/jscr/rjaa262>
- Nieuwkamp, D. J., Setz, L. E., Algra, A., H Linn, F. H., de Rooij, N. K., & E Rinkel, G. J. (2009). Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 8, 635–642. <https://doi.org/10.1016/S1474>
- Nunes, R. R., Bersot, C. D. A., & Garritano, J. G. (2018). Intraoperative neurophysiological monitoring in neuroanesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(5), 532–538. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000645>
- Obata, Y., Takeda, J., Sato, Y., Ishikura, H., Matsui, T., & Isotani, E. (2016). A multicenter prospective cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 125(2), 254–263. <https://doi.org/10.3171/2015.6.JNS1519>
- Ogilvy, C. S., & Carter, B. S. (1998). A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 42(5), 959–968; discussion 968–70. <https://doi.org/10.1097/00006123-199805000-00001>
- Ogilvy, C. S., & Carter, B. S. (2003). Stratification of Outcome for Surgically Treated Unruptured Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, 52(1), 82–88. <https://doi.org/10.1097/00006123-200301000-00010>
- Ogilvy, C. S., Carter, B. S., Kaplan, S., Rich, C., & Crowell, R. M. (1996). Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *Journal of Neurosurgery*, 84(5), 785–791. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.5.0785>
- Onur, O. A., Fink, G. R., Kuramatsu, J. B., & Schwab, S. (2019). Aneurysmatic subarachnoid haemorrhage. *Neurological Research and Practice*, 1. <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0015-3>

- Østergaard, L., Granfeldt, A., Secher, N., Tietze, A., Iversen, N. K., Jensen, M. S., Andersen, K. K., Nagenthiraja, K., Gutiérrez-Lizardi, P., Mouridsen, K., Jespersen, S. N., & Tønnesen, E. K. (2015). Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *59*(10), 1246–1259. <https://doi.org/10.1111/aas.12581>
- Padilla Cuadra, J. I., & Cairol Barquero, A. (2021). *Epidemiological Characterization of Neurological and Neurosurgical Diseases in Costa Rica*.
- Panczykowski, D., Pease, M., Zhao, Y., Weiner, G., Ares, W., Crago, E., Jankowitz, B., & Ducruet, A. F. (2016). Prophylactic Antiepileptics and Seizure Incidence Following Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *47*(7), 1754–1760. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013766>
- Pang, P. K.-H., Chan, K.-Y., Zhu, X.-L., Datta, N. N., Ur Rehman, S., Htun Aung, T., Poon, C. Y.-F., & Kwok, J. C.-K. (2004). Use of elective temporary clips in preventing intraoperative cerebral aneurysm rupture. *Annals of the College of Surgeons Hong Kong*, *8*(2), 44–48. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2034.2004.00198.x>
- Park, J. J., Kim, C., & Jeon, J. P. (2020). Monitoring of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage via Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(5), 1595. <https://doi.org/10.3390/jcm9051595>
- Park, S.-H., Kim, T. J., & Ko, S.-B. (2022). Transcranial Doppler Monitoring in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurosonology and Neuroimaging*, *14*(1), 1–9. <https://doi.org/10.31728/jnn.2022.00115>
- Pasarikovski, C. R., Alotaibi, N. M., Al-Mufti, F., & Macdonald, R. L. (2017). Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurgery*, *105*, 1–6.
- Pasternak, J. J., McGregor, D. G., Schroeder, D. R., Lanier, W. L., Shi, Q., Hindman, B. J., Clarke, W. R., Torner, J. C., Weeks, J. B., & Todd, M. M. (2008). Hyperglycemia in Patients Undergoing Cerebral Aneurysm Surgery: Its Association With Long-term Gross Neurologic and Neuropsychological Function. *Mayo Clinic Proceedings*, *83*(4), 406–417. <https://doi.org/10.4065/83.4.406>
- Patcharin Intarakhao, Phuriphong Songarj, & Peeraphong Thiarawat. (2023). Anesthetic Management of Intraoperative Aneurysm Rupture: A Narrative Review. *Journal of the Medical Association of Thailand*, *106*(9), 897–905. <https://doi.org/10.35755/jmedassocthai.2023.09.13887>
- Peng, C., Diao, Y. hang, Cai, S. fei, & Yang, X. yu. (2022). Endovascular coiling versus microsurgical clipping for ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review. *Chinese Neurosurgical Journal*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/s41016-022-00283-3>

- Perry, J. J., Alyahya, B., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Emond, M., Sutherland, J., Worster, A., Hohl, C., Lee, J. S., Eisenhauer, M. A., Pauls, M., Lesiuk, H., Wells, G. A., & Stiell, I. G. (2015). Differentiation between traumatic tap and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*, *350*(feb18 8), h568–h568. <https://doi.org/10.1136/bmj.h568>
- Perry, J. J., Sivilotti, M. L. A., Sutherland, J., Hohl, C. M., Émond, M., Calder, L. A., Vaillancourt, C., Thiriganasambandamoorthy, V., Lesiuk, H., Wells, G. A., & Stiell, I. G. (2017). Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *Canadian Medical Association Journal*, *189*(45), E1379–E1385. <https://doi.org/10.1503/cmaj.170072>
- Petersen, K. D., Landsfeldt, U., Cold, G. E., Petersen, C. B., Mau, S., Hauerberg, J., Holst, P., & Olsen, K. S. (2003). Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: a randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *98*(2), 329–336.
- Petridis, A. K., Doukas, A., Kienke, S., Maslehaty, H., Mahvash, M., Barth, H., & Mehdorn, H. M. (2010). The effect of lung-protective permissive hypercapnia in intracerebral pressure in patients with subarachnoid haemorrhage and ARDS. A retrospective study. *Acta Neurochirurgica*, *152*(12), 2143–2145. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0761-z>
- Picetti, E., Barbanera, A., Bernucci, C., Bertuccio, A., Bilotta, F., Boccardi, E. Pietro, Cafiero, T., Caricato, A., Castioni, C. A., Cenzone, M., Chiericato, A., Citerio, G., Gritti, P., Lanterna, L., Menozzi, R., Munari, M., Panni, P., Rossi, S., Stocchetti, N., ... Robba, C. (2022). Early management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a hospital with neurosurgical/neuroendovascular facilities: a consensus and clinical recommendations of the Italian Society of Anesthesia and Intensive Care (SIAARTI)—Part 1. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, *2*(1). <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00042-x>
- Polderman, K. H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*, *37*(Supplement), S186–S202. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241>
- Post, R., Germans, M. R., Tjerkstra, M. A., Vergouwen, M. D. I., Jellema, K., Koot, R. W., Kruijt, N. D., Willems, P. W. A., Wolfs, J. F. C., de Beer, F. C., Kieft, H., Nanda, D., van der Pol, B., Roks, G., de Beer, F., Halkes, P. H. A., Reichman, L. J. A., Brouwers, P. J. A. M., van den Berg-Vos, R. M., ... Verbaan, D. (2021). Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *The Lancet*, *397*(10269), 112–118. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32518-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32518-6)

- Priebe, H.-J. (2007). Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *British Journal of Anaesthesia*, *99*(1), 102–118.
- Pritz, M. B. (2011). Cerebral Aneurysm Classification Based on Angioarchitecture. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *20*(2), 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.11.018>
- Rabai, F., Dorey, C. M., Fox, W. C., Fitzgerald, K. M., Seubert, C. N., & Robicsek, S. A. (2022). Utility of evoked potentials during anterior cerebral artery and anterior communicating artery aneurysm clipping. *Clinical Neurophysiology Practice*, *7*, 228–238. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.07.001>
- Rabelo, N. N., Brito, J. da S., da Silva, J. S., de Souza, N. B., Coelho, G., Brasil, S., & Frigeri, G. (2021). The historic evolution of intracranial pressure and cerebrospinal fluid pulse pressure concepts: Two centuries of challenges. In *Surgical Neurology International* (Vol. 12). Scientific Scholar. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_53\\_2021](https://doi.org/10.25259/SNI_53_2021)
- Ramesh, V. J., & Umamaheswara Rao, G. S. (2007). Quantification of Burst Suppression and Bispectral Index With 2 Different Bolus Doses of Thiopentone Sodium. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *19*(3), 179–182. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e318038d323>
- Rass, V., & Helbok, R. (2019). Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 19, Issue 10). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0990-3>
- Rawal, S., Alcaide-Leon, P., Macdonald, R. L., Rinkel, G. J. E., Victor, J. C., Krings, T., Kapral, M. K., & Laupacis, A. (2017). Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *88*(3), 241–248. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314596>
- Reinstrup, P., Ryding, E., Ohlsson, T., Sandell, A., Erlandsson, K., Ljunggren, K., Salford, L. G., Strand, S., & Uski, T. (2008). Regional cerebral metabolic rate (positron emission tomography) during inhalation of nitrous oxide 50% in humans. *British Journal of Anaesthesia*, *100*(1), 66–71.
- Relke, N., Chornenki, N. L. J., & Sholzberg, M. (2021). Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *5*(5). <https://doi.org/10.1002/rth2.12546>
- Ren, C., Gao, J., Xu, G. J., Xu, H., Liu, G., Liu, L., Zhang, L., Cao, J.-L., & Zhang, Z. (2019). The nimodipine-sparing effect of perioperative dexmedetomidine infusion during aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 858.

- Riedel, C. S., Martinez-Tejada, I., Norager, N. H., Kempfner, L., Jennum, P., & Juhler, M. (2021). B-waves are present in patients without intracranial pressure disturbances. *Journal of Sleep Research, 30*(4). <https://doi.org/10.1111/jsr.13214>
- Rincón Flórez, D. F., Tejada Perdomo, J. H., Rodríguez, J. J., & Chaves Pineda, J. D. (2021). Cerebral blood flow and cerebral metabolic activity. A look from anesthesiology. *Revista Chilena de Anestesia, 50*(6), 912–917. <https://doi.org/10.25237/REVCHILANESTV5008101043>
- Rinkel, G. J., Feigin, V. L., Algra, A., & van Gijn, J. (2004). Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000483.pub2>
- Robba, C., Poole, D., McNett, M., Asehnoune, K., Bösel, J., Bruder, N., Chieregato, A., Cinotti, R., Duranteau, J., Einav, S., Ercole, A., Ferguson, N., Guerin, C., Siempos, I. I., Kurtz, P., Juffermans, N. P., Mancebo, J., Mascia, L., McCredie, V., ... Stevens, R. D. (2020). Mechanical ventilation in patients with acute brain injury: recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine consensus. *Intensive Care Medicine, 46*(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06283-0>
- Robba, C., Taccone, F. S., & Citerio, G. (2022). Monitoring cerebral oxygenation in acute brain-injured patients. *Intensive Care Medicine, 48*(10), 1463–1466. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06788-w>
- Rodríguez-Boto, G., Rivero-Garvía, M., Gutiérrez-González, R., & Márquez-Rivas, J. (2015). Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. In *Neurología* (Vol. 30, Issue 1, pp. 16–22). Spanish Society of Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.09.002>
- Roquilly, A., Cinotti, R., Jaber, S., Vourc'h, M., Pengam, F., Mahe, P. J., Lakhali, K., Demeure Dit Latte, D., Rondeau, N., Loutrel, O., Paulus, J., Rozec, B., Blanloeil, Y., Vibet, M.-A., Sebille, V., Feuillet, F., & Asehnoune, K. (2013). Implementation of an Evidence-based Extubation Readiness Bundle in 499 Brain-injured Patients. A Before–After Evaluation of a Quality Improvement Project. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 188*(8), 958–966. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0116OC>
- Rosengarten, B., Aldinger, C., Kaufmann, A., & Kaps, M. (2001). Comparison of visually evoked peak systolic and end diastolic blood flow velocity using a control system approach. *Ultrasound in Medicine & Biology, 27*(11), 1499–1503. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00464-1](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00464-1)
- Rossini, Z., Nicolosi, F., Koliass, A. G., Hutchinson, P. J., De Sanctis, P., & Servadei, F. (2019). The History of Decompressive Craniectomy in Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology, 10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00458>

- Roy, B., McCullough, L. D., Dhar, R., Grady, J., Wang, Y.-B., & Brown, R. J. (2017a). Comparison of Initial Vasopressors Used for Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 43(5–6), 266–271. <https://doi.org/10.1159/000458536>
- Roy, B., McCullough, L. D., Dhar, R., Grady, J., Wang, Y.-B., & Brown, R. J. (2017b). Comparison of Initial Vasopressors Used for Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, 43(5–6), 266–271. <https://doi.org/10.1159/000458536>
- Rozet, I., Tontisirin, N., Muangman, S., Vavilala, M. S., Souter, M. J., Lee, L. A., Kincaid, M. S., Britz, G. W., & Lam, A. M. (2007). Effect of Equiosmolar Solutions of Mannitol *versus* Hypertonic Saline on Intraoperative Brain Relaxation and Electrolyte Balance. *Anesthesiology*, 107(5), 697–704. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000286980.92759.94>
- Ruhatiya, R. S., Adukia, S. A., Manjunath, R. B., & Maheshwarappa, H. M. (2020). Current status and recommendations in multimodal neuromonitoring. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 24(5), 353–360. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23431>
- Rush, B., Romano, K., Ashkanani, M., McDermid, R. C., & Celi, L. A. (2017). Impact of hospital case-volume on subarachnoid hemorrhage outcomes: A nationwide analysis adjusting for hemorrhage severity. *Journal of Critical Care*, 37, 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.009>
- Ruskin, K. J., Rosenbaum, S. H., & Rampil, I. J. (2014). *Fundamentals of Neuroanesthesia*.
- Sabri, M., Lass, E., & MacDonald, R. L. (2013). Early brain injury: A common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia. In *Stroke Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1155/2013/394036>
- Said, M., Gümüs, M., Herten, A., Dinger, T. F., Chihi, M., Darkwah Oppong, M., Deuschl, C., Wrede, K. H., Kleinschnitz, C., Sure, U., & Jabbarli, R. (2021). Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score (SEBES) as a radiographic marker of clinically relevant intracranial hypertension and unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage. *European Journal of Neurology*, 28(12), 4051–4059. <https://doi.org/10.1111/ene.15033>
- Saldien, V., Schepens, T., Van Loock, K., Vermeersch, G., Wildemeersch, D., Van Hoof, V., De Belder, F., Bosmans, J., Vercauteren, M., & Menovsky, T. (2018a). Rapid Ventricular Pacing for Neurovascular Surgery: A Study on Cardiac and Cerebral Effects. *World Neurosurgery*, 119, e71–e77. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.002>
- Saldien, V., Schepens, T., Van Loock, K., Vermeersch, G., Wildemeersch, D., Van Hoof, V., De Belder, F., Bosmans, J., Vercauteren, M., & Menovsky, T. (2018b).

Rapid Ventricular Pacing for Neurovascular Surgery: A Study on Cardiac and Cerebral Effects. *World Neurosurgery*, 119, e71–e77.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.002>

Santos, E., Olivares-Rivera, A., Major, S., Sánchez-Porras, R., Uhlmann, L., Kunzmann, K., Zerelles, R., Kentar, M., Kola, V., Aguilera, A. H., Herrera, M. G., Lemale, C. L., Woitzik, J., Hartings, J. A., Sakowitz, O. W., Unterberg, A. W., & Dreier, J. P. (2019). Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Critical Care*, 23(1), 427.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2711-3>

Sarrafzadeh, A. S., Sakowitz, O. W., Kiening, K. L., Benndorf, G., Lanksch, W. R., & Unterberg, A. W. (2002). Bedside microdialysis: A tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients?\*. *Critical Care Medicine*, 30(5), 1062–1070. <https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00018>

Scherschinski, L., Catapano, J. S., Karahalios, K., Koester, S. W., Benner, D., Winkler, E. A., Graffeo, C. S., Srinivasan, V. M., Jha, R. M., Jadhav, A. P., Ducruet, A. F., Albuquerque, F. C., & Lawton, M. T. (2022). Electroencephalography for detection of vasospasm and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis and systematic review. *Neurosurgical Focus*, 52(3), E3. <https://doi.org/10.3171/2021.12.FOCUS21656>

Schmid-Elsaesser, R., Schröder, M., Zausinger, S., Hungerhuber, E., Baethmann, A., & Reulen, H.-J. (1999). EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Journal of the Neurological Sciences*, 162(1), 14–19. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00300-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00300-1)

Schmidt, J. M., Ko, S.-B., Helbok, R., Kurtz, P., Stuart, R. M., Presciutti, M., Fernandez, L., Lee, K., Badjatia, N., & Connolly, E. S. (2011). Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 42(5), 1351–1356.

Schöder, M. L., Muizelaar, J. P., Kuta, A. J., & Choi, S. C. (1996). Thresholds for Cerebral Ischemia after Severe Head Injury: Relationship with Late CT Findings and Outcome. *Journal of Neurotrauma*, 13(1), 17–23.  
<https://doi.org/10.1089/neu.1996.13.17>

Schubert, G. A., Seiz-Rosenhagen, M., Ortler, M., Czabanka, M., Scheufler, K.-M., & Thomé, C. (2012). Cortical Indocyanine Green Videography for Quantification of Acute Hypoperfusion After Subarachnoid Hemorrhage. *Operative Neurosurgery*, 71, ons260–ons268. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318265a3fb>

Seule, M. A., Muroi, C., Mink, S., Yonekawa, Y., & Keller, E. (2009). THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE, REFRACTORY INTRACRANIAL HYPERTENSION, OR

CEREBRAL VASOSPASM. *Neurosurgery*, 64(1), 86–93.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008445.pub3>

Shah, K., Turgeon, R. D., Gooderham, P. A., & Ensom, M. H. H. (2018). Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurgery*, 109, 222–229.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.182>

Shao, L., Hong, F., Zou, Y., Hao, X., Hou, H., & Tian, M. (2015). Hypertonic saline for brain relaxation and intracranial pressure in patients undergoing neurosurgical procedures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 10(1), e0117314.

Sharma, D. (2020a). Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review. In *Anesthesiology* (pp. 1283–1305). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003558>

Sharma, D. (2020b). Perioperative Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Narrative Review. *Anesthesiology*, 133(6), 1283–1305.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003558>

Sharma, N., Wig, J., Mahajan, S., Chauhan, R., Mohanty, M., & Bhagat, H. (2020). Comparison of postoperative cognitive dysfunction with the use of propofol versus desflurane in patients undergoing surgery for clipping of aneurysm after subarachnoid hemorrhage. *Surgical Neurology International*, 11, 174.  
[https://doi.org/10.25259/SNI\\_70\\_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_70_2020)

Sharma, S., Grover, V., & Mathew, P. (2015). Mannitol versus hypertonic saline for intra-operative brain relaxation during aneurysm surgery. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 02(01), 023–027.  
<https://doi.org/10.4103/2348-0548.148382>

Shi, M., Yang, C., Chen, Z., Xiao, L., & Zhao, W. (2022). Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Surgery*, 8.  
<https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.790149>

Shi, S., Zhang, H., Wang, C., Yang, W., Liang, R., Chen, Y., & Tu, X. (2015). Propofol Attenuates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Journal of Molecular Neuroscience*, 57(4), 538–545. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0634-2>

Siddiqi, A. Z., Froese, L., Gomez, A., Sainbhi, A. S., Stein, K., Park, K., Vakitbilir, N., & Zeiler, F. A. (2023). The effect of burst suppression on cerebral blood flow and autoregulation: a scoping review of the human and animal literature. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1204874>

- Silvio Taccone, F., Scolletta, S., Franchi, F., Donadello, K., & Oddo, M. (2013). Brain Perfusion In Sepsis. *Current Vascular Pharmacology*, 11(2), 170–186. <https://doi.org/10.2174/1570161111311020007>
- Singer, M., Young, P. J., Laffey, J. G., Asfar, P., Taccone, F. S., Skrifvars, M. B., Meyhoff, C. S., & Radermacher, P. (2021). Dangers of hyperoxia. *Critical Care*, 25(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>
- Śliwczyński, A., Jewczak, M., Dorobek, M., Furlepa, K., Gołębiak, I., Skibińska, E., & Sarzyńska-Długosz, I. (2023). An Analysis of the Incidence and Cost of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Haemorrhage Treatment between 2013 and 2021. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(5), 3828. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053828>
- Sloan, T. B., Toleikis, J. R., Toleikis, S. C., & Koht, A. (2015). Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3% desflurane. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 29(1), 77–85.
- Slupe, A. M., & Kirsch, J. R. (2018). Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(12), 2192–2208. <https://doi.org/10.1177/0271678X18789273>
- Smith, C. R., Fox, W. C., Robinson, C. P., Garvan, C., Babi, M.-A., Pizzi, M. A., Lobmeyer, E., Bursian, A., Maciel, C. B., & Busl, K. M. (2021). Pterygopalatine Fossa Blockade as Novel, Narcotic-Sparing Treatment for Headache in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 35(1), 241–248. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01157-1>
- Solar, P., Joukal, M., Silar, C., & Jancalek, R. (2022). Impact of analgesic regimen on patient outcome following subarachnoid hemorrhage: positive adjuvant effects of metamizole. *British Journal of Neurosurgery*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/02688697.2022.2151563>
- Solomon, R. A., Post, K. D., & McMurtry, J. G. (1984). Depression of Circulating Blood Volume in Patients after Subarachnoid Hemorrhage: Implications for the Management of Symptomatic Vasospasm. *Neurosurgery*, 15(3), 354–361. <https://doi.org/10.1227/00006123-198409000-00010>
- Song, S. H., Kim, J. H., Lee, J. H., Yun, Y.-M., Choi, D.-H., & Kim, H. Y. (2017). Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*, 17(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0808-3>
- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Hills, N. K., Nakaji, P., Karis, J. P., & Wallace, R. C. (2020). Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *Journal of Neurosurgery*, 132(3), 771–776. <https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS181846>

- Spetzler, R. F., McDougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C., Hills, N. K., Russin, J. J., Partovi, S., Nakaji, P., & Wallace, R. C. (2015). The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *Journal of Neurosurgery*, *123*(3), 609–617. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS141749>
- Spinelli, L., Trimarco, V., Di Marino, S., Marino, M., Iaccarino, G., & Trimarco, B. (2010). L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *European Journal of Heart Failure*, *12*(1), 13–16. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp173>
- Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J. P., Salman, R. A.-S., Bereczki, D., Beridze, M., Christensen, H., Ciccone, A., Collins, R., Czlonkowska, A., Dineen, R. A., Duley, L., Egea-Guerrero, J. J., England, T. J., Krishnan, K., Laska, A. C., Law, Z. K., Ozturk, S., Pocock, S. J., ... Bath, P. M. (2018). Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *The Lancet*, *391*(10135), 2107–2115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31033-X)
- Staarman, B., O’Neal, K., Magner, M., & Zuccarello, M. (2017). Sensitivity and Specificity of Intraoperative Neuromonitoring for Identifying Safety and Duration of Temporary Aneurysm Clipping Based on Vascular Territory, a Multimodal Strategy. *World Neurosurgery*, *100*, 522–530. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.009>
- Staarman, B., Smith, M., & Prestigiacomo, C. J. (2019). Shear stress and aneurysms: A review. *Neurosurgical Focus*, *47*(1). <https://doi.org/10.3171/2019.4.FOCUS19225>
- Stapleton, C. J., Torok, C. M., Rabinov, J. D., Walcott, B. P., Mascitelli, J. R., Leslie-Mazwi, T. M., Hirsch, J. A., Yoo, A. J., Ogilvy, C. S., & Patel, A. B. (2016). Validation of the Modified Raymond–Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, *8*(9), 927–933. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012035>
- Starke, R. M., Kim, G. H., Fernandez, A., Komotar, R. J., Hickman, Z. L., Otten, M. L., Ducruet, A. F., Kellner, C. P., Hahn, D. K., Chwajol, M., Mayer, S. A., & Connolly, E. S. (2008). Impact of a Protocol for Acute Antifibrinolytic Therapy on Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, *39*(9), 2617–2621. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506097>
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013a). European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, *35*(2), 93–112. <https://doi.org/10.1159/000346087>
- Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013b). European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, *35*(2), 93–112. <https://doi.org/10.1159/000346087>

- Suarez-Rivera, O. (1998). Acute Hydrocephalus After Subarachnoid Hemorrhage. *Surgical Neurology*, 49(5), 563–565. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(97\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(97)00342-X)
- Taccone, F. S., Lubicz, B., Piagnerelli, M., Van Nuffelen, M., Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2009). Cardiogenic Shock with Stunned Myocardium during Triple-H Therapy Treated with Intra-aortic Balloon Pump Counterpulsation. *Neurocritical Care*, 10(1), 76–82. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9135-2>
- Tagami, T., Kuwamoto, K., Watanabe, A., Unemoto, K., Yokobori, S., Matsumoto, G., Igarashi, Y., & Yokota, H. (2014). Effect of Triple-H Prophylaxis on Global End-Diastolic Volume and Clinical Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 21(3), 462–469. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9973-z>
- Taki, W. (2012). Factors predicting retreatment and residual aneurysms at 1 year after endovascular coiling for ruptured cerebral aneurysms: Prospective Registry of Subarachnoid Aneurysms Treatment (PRESAT) in Japan. *Neuroradiology*, 54(6), 597–606. <https://doi.org/10.1007/s00234-011-0945-0>
- Tameemm, A., & Krovvidi, H. (2013). Cerebral physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 13(4), 113–118. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt001>
- Tang, C., Zhang, T.-S., & Zhou, L.-F. (2014). Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(6), e99536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099536>
- Tenny, S., & Thorell, W. (2023). *Cerebral Salt Wasting Syndrome*.
- Terakado, T., Nakai, Y., Ikeda, G., Uemura, K., Matsumaru, Y., Ishikawa, E., & Matsumura, A. (2020). Effectiveness of Low-Dose Intravenous Fentanyl for Postoperative Headache Management After Neck Clipping of Ruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurgery*, 134, e339–e345. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.10.062>
- Thirumala, P. D., Udesch, R., Muralidharan, A., Thiagarajan, K., Crammond, D. J., Chang, Y.-F., & Balzer, J. R. (2016). Diagnostic Value of Somatosensory-Evoked Potential Monitoring During Cerebral Aneurysm Clipping: A Systematic Review. *World Neurosurgery*, 89, 672–680. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.008>
- Thompson, B. T., & Bernard, G. R. (2011). ARDS Network (NHLBI) Studies: Successes and Challenges in ARDS Clinical Research. *Critical Care Clinics*, 27(3), 459–468. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.05.011>
- Tjerkstra, M. A., Post, R., Germans, M. R., Vergouwen, M. D. I., Jellema, K., Koot, R. W., Kruyt, N. D., Willems, P. W. A., Wolfs, J. F. C., de Beer, F. C., Kieft, H., Nanda, D., van der Pol, B., Roks, G., de Beer, F., Halkes, P. H. A., Reichman, L. J. A.,

- Brouwers, P. J. A. M., Van den Berg-Vos, R. M., ... Verbaan, D. (2022). Tranexamic Acid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology*, *99*(23), e2605–e2614. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201160>
- Todd, M. M., Warner, D. S., Sokoll, M. D., Maktabi, M. A., Hindman, B. J., Scamman, F. L., & Kirschner, J. (1993). A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane/nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology*, *78*(6), 1005–1020.
- Toth, G., & Cerejo, R. (2018). Intracranial aneurysms: Review of current science and management. In *Vascular Medicine (United Kingdom)* (Vol. 23, Issue 3, pp. 276–288). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1358863X18754693>
- Towner, J. E., Rahmani, R., Zammit, C. G., Khan, I. R., Paul, D. A., Bhalla, T., & Roberts, D. E. (2020). Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. *Critical Care (London, England)*, *24*(1), 575. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03269-8>
- Tsolaki, V., Aravantinou-fatorou, A., Georgakopoulou, V., Spandidos, D., Papalexis, P., Mathioudakis, N., Tarantinos, K., Trakas, N., Sklapani, P., & Fotakopoulos, G. (2022). Early diagnosis of cerebral vasospasm associated with cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage: Evaluation of computed tomography perfusion and transcranial doppler as accurate methods. *Medicine International*, *2*(6), 34. <https://doi.org/10.3892/mi.2022.59>
- Türe, U. (2020). Book Review: Rhoton's Cranial Anatomy and Surgical Approaches. *Operative Neurosurgery*, *19*(2), E218–E219. <https://doi.org/10.1093/ons/opaa120>
- Turliuc, M. D., Cucu, A. I., Costachescu, B., Tudor, R. M., Papacocea, T., & Bodganic, C. M. (2019). The use of mannitol in neurosurgery and neuro-ophthalmology. *Cellulose Chemistry and Technology*, *53*(7–8), 625–633. <https://doi.org/10.35812/CelluloseChemTechnol.2019.53.61>
- Unterberg, A. W., Sakowitz, O. W., Sarrafzadeh, A. S., Benndorf, G., & Lanksch, W. R. (2001). Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, *94*(5), 740–749. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.5.0740>
- Usanto, M., & Riantril, I. (2022). Optimal Dose and Concentration of Hypertonic Saline in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Medeniyet Medical Journal*, *37*(2), 203–211. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2022.75725>
- van der Steen, W. E., Leemans, E. L., van den Berg, R., Roos, Y. B. W. E. M., Marquering, H. A., Verbaan, D., & Majoie, C. B. L. M. (2019). Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*, *61*(3), 247–256. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02161-9>

- Vatter, H., Güresir, E., König, R., Durner, G., Kalff, R., Schuss, P., Mayer, T. E., Konczalla, J., Hattingen, E., Seifert, V., & Berkefeld, J. (2022). Invasive Diagnostic and Therapeutic Management of Cerebral VasoSpasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (IMCVS)—A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(20), 6197. <https://doi.org/10.3390/jcm11206197>
- Vealey, R., Koht, A., & Bendok, B. R. (2017). Multidose Adenosine Used to Facilitate Microsurgical Clipping of a Cerebral Aneurysm Complicated by Intraoperative Rupture. *A & A Case Reports*, *8*(5), 109–112. <https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000000438>
- Veldeman, M., Albanna, W., Weiss, M., Park, S., Hoellig, A., Clusmann, H., Helbok, R., Temel, Y., & Alexander Schubert, G. (2021a). Invasive Multimodal Neuromonitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Stroke*, *52*(11), 3624–3632. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034633>
- Veldeman, M., Albanna, W., Weiss, M., Park, S., Hoellig, A., Clusmann, H., Helbok, R., Temel, Y., & Alexander Schubert, G. (2021b). Invasive Multimodal Neuromonitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. In *Stroke* (Vol. 52, Issue 11, pp. 3624–3632). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034633>
- Velly, L. J., Bilotta, F., Fàbregas, N., Soehle, M., Bruder, N. J., & Nathanson, M. H. (2015). Anaesthetic and ICU management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a survey of European practice. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, *32*(3), 168–176.
- Venkatasubba Rao, C. P., Suarez, J. I., Martin, R. H., Bauza, C., Georgiadis, A., Calvillo, E., Hemphill, J. C., Sung, G., Oddo, M., Taccone, F. S., LeRoux, P. D., Domeniconi, G., Camputarò, L. A., Villalobos, M., Allasia, M., Goldenberg, F. D., Teran, M. D., Roscioni, F., Alvarez, H., ... Van Bui, T. (2020). Global Survey of Outcomes of Neurocritical Care Patients: Analysis of the PRINCE Study Part 2. *Neurocritical Care*, *32*(1), 88–103. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00835-z>
- Venkatesulu, K. B., Nandhakumar, A., Cherian, M., Mehta, P., Kalingarayar, S., & Shanmugam, S. (2019). Scalp Block for Management of Subarachnoid Hemorrhage (SAH)-induced Headache. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, *31*(3), 356–357. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000523>
- Vergouwen, M. D. I., Vermeulen, M., van Gijn, J., Rinkel, G. J. E., Wijdicks, E. F., Muizelaar, J. P., Mendelow, A. D., Juvela, S., Yonas, H., Terbrugge, K. G., Macdonald, R. L., Deringer, M. N., Broderick, J. P., Dreier, J. P., & Roos, Y. B. W. E. M. (2010). Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *41*(10), 2391–2395. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>

- Vespa, P. M., & Bleck, T. P. (2004). Neurogenic Pulmonary Edema and Other Mechanisms of Impaired Oxygenation After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 1(2), 157–170. <https://doi.org/10.1385/NCC:1:2:157>
- Viswanathan, V., Lucke-Wold, B., Jones, C., Aiello, G., Li, Y., Ayala, A., Fox, W. C., Maciel, C. B., & Busl, K. M. (2021). Change in opioid and analgesic use for headaches after aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time. *Neurochirurgie*, 67(5), 427–432. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2021.03.006>
- Vivancos, J., Gilo, F., Frutos, R., Maestre, J., García-Pastor, A., Quintana, F., Roda, J. M., Ximénez-Carrillo, A., Díez Tejedor, E., Fuentes, B., Alonso de Leciñana, M., Álvarez-Sabin, J., Arenillas, J., Calleja, S., Casado, I., Castellanos, M., Castillo, J., Dávalos, A., Díaz-Otero, F., ... Tejada, J. (2014). Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología*, 29(6), 353–370. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.07.009>
- Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., & Rinkel, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 10(7), 626–636. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0)
- Von der brellie, C., Seifert, M., Rot, S., Tittel, A., Sanft, C., Meier, U., & Lemcke, J. (2017). Sedation of Patients with Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Ketamine Is Safe and Might Influence the Occurrence of Cerebral Infarctions Associated with Delayed Cerebral Ischemia. *World Neurosurgery*, 97, 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.121>
- Vora, Y., Suarez-Almazor, M., Steinke, D., Martin, M., & Findlay, J. (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44(6), 1237–1247; discussion 1247-8.
- Wagner, S., Güthe, T., Bhogal, P., Cimpoa, A., Ganslandt, O., Bätzner, H., & Henkes, H. (2021). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a trigger for Takotsubo syndrome: a comprehensive review. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(4), 1241. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204132>
- Wallis, S. J., Firth, J., & Dunn, W. R. (1996). Pressure-Induced Myogenic Responses in Human Isolated Cerebral Resistance Arteries. *Stroke*, 27(12), 2287–2291. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.12.2287>
- Wang, W.-X., Xu, B.-N., Wang, F.-Y., Wu, C., & Sun, Z.-H. (2015). Microsurgical management of posterior cerebral artery aneurysms: A report of thirty cases in modern era. *British Journal of Neurosurgery*, 29(3), 406–412. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1004301>
- Warner, D. S., Hindman, B. J., Todd, M. M., Sawin, P. D., Kirchner, J., Roland, C. L., & Jamerson, B. D. (1996). Intracranial pressure and hemodynamic effects of

remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesthesia & Analgesia*, 83(2), 348–353.

- Wartenberg, K. E., Schmidt, J. M., Claassen, J., Temes, R. E., Frontera, J. A., Ostapkovich, N., Parra, A., Connolly, E. S., & Mayer, S. A. (2006). Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage\*. *Critical Care Medicine*, 34(3), 617–623. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000201903.46435.35>
- Wijdicks, E. F. M., Vermeulen, M., ten Haaf, J. A., Hijdra, A., Bakker, W. H., & van Gijn, J. (1985). Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Annals of Neurology*, 18(2), 211–216. <https://doi.org/10.1002/ana.410180208>
- Wilkinson, D. A., Heung, M., Chaudhary, N., Gemmete, J. J., Thompson, ‡ B Gregory, & Pandey, A. S. (2019). Cerebral Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Comparison of Management Approaches Amrit Deol \*. *Neurosurgery*, 84, E352–E361. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy336/5060409>
- Williams, G., Maroufy, V., Rasmy, L., Brown, D., Yu, D., Zhu, H., Talebi, Y., Wang, X., Thomas, E., Zhu, G., Yaseen, A., Miao, H., Leon Novelo, L., Zhi, D., DeSantis, S. M., Zhu, H., Yamal, J.-M., Aguilar, D., & Wu, H. (2020). Vasopressor treatment and mortality following nontraumatic subarachnoid hemorrhage: a nationwide electronic health record analysis. *Neurosurgical Focus*, 48(5), E4. <https://doi.org/10.3171/2020.2.FOCUS191002>
- Willie, C. K., Tzeng, Y. C., Fisher, J. A., & Ainslie, P. N. (2014). Integrative regulation of human brain blood flow. In *Journal of Physiology* (Vol. 592, Issue 5, pp. 841–859). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.268953>
- Wilson, M. H. (2016a). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(8), 1338–1350. <https://doi.org/10.1177/0271678X16648711>
- Wilson, M. H. (2016b). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. In *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Vol. 36, Issue 8, pp. 1338–1350). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1177/0271678X16648711>
- Won, S. Y., Kim, M. K., Song, J., & Lim, Y. C. (2022). Therapeutic hypothermia in patients with poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 221, 107369. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107369>
- Wong, G., Mak, & Lu Yeow Yuen, G. (2013). Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vascular Health and Risk Management*, 353. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S34046>

- Xin, C., Li, Z., Zhang, J., Xiong, Z., Wu, X., Zhao, S., Cai, M., Zhao, W., & Chen, J. (2018). Combined Surgical and Endovascular Treatment of a Complex Posterior Communicating Artery Aneurysm at One-Stage in a Hybrid Operating Room. *World Neurosurgery*, 116, 383–386. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.033>
- Xiuyun L. (2020). Intracranial Pressure Monitoring in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage -Current Practices and Challenges. *Journal of Experimental Neurology*, 1(2). <https://doi.org/10.33696/Neurol.1.010>
- Yang, M. T. (2020). Multimodal neurocritical monitoring. In *Biomedical Journal* (Vol. 43, Issue 3, pp. 226–230). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.005>
- Yang, S. S., Wang, N.-N., Postonogova, T., Yang, G. J., McGillion, M., Beique, F., & Schricker, T. (2020). Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 124(3), 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.11.033>
- Yenari, M. A., & Han, H. S. (2012a). Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 13, Issue 4, pp. 267–278). <https://doi.org/10.1038/nrn3174>
- Yenari, M. A., & Han, H. S. (2012b). Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), 267–278. <https://doi.org/10.1038/nrn3174>
- You, C., Sun, H., Ma, J., Liu, Y., & Lan, Z. (2013). Diagnosing residual or recurrent cerebral aneurysms after clipping by computed tomographic angiography: Meta-analysis. *Neurology India*, 61(1), 51. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.107942>
- Zahid, T., Eskander, N., Emamy, M., Ryad, R., & Jahan, N. (2020). Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9792>
- Zhang, Q., Sun, Y., Wang, B., Wang, S., Mu, F., & Zhang, Y. (2020). Comparative study of the Ambu® AuraOnce™ laryngeal mask and endotracheal intubation in anesthesia airway management during neurosurgery. *Journal of International Medical Research*, 48(2), 030006052090260. <https://doi.org/10.1177/0300060520902606>
- Zhu, W., Ling, X., Petersen, J. D., Liu, J., Xiao, A., & Huang, J. (2022). Clipping versus coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. In *Neurosurgical Review* (Vol. 45, Issue 2, pp. 1291–1302). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01704-0>
- Zuurbier, C. C. M., Mensing, L. A., Wermer, M. J. H., Juvela, S., Lindgren, A. E., Koivisto, T., Jääskeläinen, J. E., Yamazaki, T., Molenberg, R., van Dijk, J. M. C., Uyttenboogaart, M., Aalbers, M., Morita, A., Tominari, S., Arai, H., Nozaki, K.,

Murayama, Y., Ishibashi, T., Takao, H., ... Ruigrok, Y. M. (2021). Difference in Rupture Risk Between Familial and Sporadic Intracranial Aneurysms. *Neurology*, 97(22), e2195–e2203. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012885>

## **Anexo**

### **Ficha Técnica**

# MANEJO ANESTÉSICO DE CIRUGÍA DE CLIPAJE EN HSAa

## MANEJO PREOPERATORIO

1. ABC / Intubación + VMA si :GCS<9, datos de insuficiencia respiratoria o reflejos de protección de vía aérea comprometidos, \*considere si agitación refractaria a sedación moderada y analgesia óptima. Mismas metas sugeridas en manejo intraoperatorio. Realice Clasificación del paciente según escalas (clínicas, radiológicas y mixtas).
2. Traslado a centro experto / Valoración por equipo multidisciplinario, Valorar ingreso UCI neurocríticos. Exclusión lo más pronto posible del Aneurisma. No utilice profilaxis con ácido tranexámico.
3. Enfátice en Neuroprotección. Cuidados generales del paciente crítico( incluyendo tromboprolifaxis). Inicie Nimodipino 60 mg VO cada 4hrs por 21 días. Tratamiento o Profilaxis con anticonvulsivantes (no fenitoina) si crisis o factores de riesgo para crisis.
4. Coagulación: se recomienda reversión de anticoagulación y antiagregación. Plaquetas >100.000. TP/TPT < 1.5 y considere pruebas viscoelásticas.
5. Busque y trate complicaciones (intra y extracraneales): Hidrocefalia, HTIC, convulsiones, compromiso pulmonar o cardíaco, disnatremia o fiebre.
6. Considere y optimice sedación si agitación o ansiedad.
7. Manejo multimodal de cefalea. Considere el efecto adverso de opioides.
8. Trate náuseas y vómitos. Considere profilaxis si opioides. Trate el estreñimiento y considere profilaxis.

## MANEJO INTRAOPERATORIO

1. Continúe Manejo médico previo. Enfátice manejo de la ansiedad y de la analgesia.
2. Monitorización básica: capnografía, línea arterial, CVC, sonda urinaria, temperatura y aceleromiografía.
3. Neuromonitorización multimodal ( Individualice): monitorización de PIC, EEG procesado, NIRS, PTiO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> bulbo yugular(SjvO<sub>2</sub>), temperatura, monitoreo hemodinámico avanzado. Flujo sanguíneo cerebral( Microdoppler, angiografía ).
4. Considere esquemas de analgesia multimodal con acetaminofen, metamizol, opioides, dexmedetomidina, ketamina; No AINES, triptanes y ergotamínicos. Considere técnicas regionales como el bloqueo de cuero cabelludo. Estas estrategias se deben continuar en pop.
5. Manejo de vía aérea y ventilación mecánica.
  - a. Planificación y preparación (fármacos, equipo de intubación, máquina de anestesia lista y comprobada, equipo de vía aérea, tanque de O<sub>2</sub> funcional, succión funcional).
  - b. Posición: paciente debe permanecer con cabecera a 30°, si se eleva la cama recuerde la posición del transductor de PAI y el nivel de la DVE.
  - c. Desnitrogenación con O<sub>2</sub> 80-100% por 3 minutos .
  - d. Premedicación: Fentanilo 3 µg/kg IV lento, considere agregar lidocaína 0.5-1mg/kg iv
  - e. Inductor + relajante neuromuscular: Individualice según condición hemodinámica, estratificación de vía aérea y riesgo de broncoaspiración: Propofol 1-2mg/kg + considere ketamina 0.5-1 mg/kg . Rocuronio o atracurio 0.5 mg/kg . De ser necesario secuencia rápida, considere rocuronio 1-1.2 mg/kg como primera opción. No se contraindica succinilcolina ( se debe precurizar y asegurar profundidad anestésica previo administración).

- h. Evite periodos de apnea prolongados, mantenga la normocapnia (35-45 mmhg).
- i. Laringoscopia + intubación: Con el dispositivo en que se tenga mayor experiencia. Comprobar capnografía y presión del balón.
- j. Utilice las estrategias ya conocidas de ventilación protectora incluyendo PEEP 6-8cmH2O. PaO2 >80 mmhg (> 94% SpO2) . PaCO2 35-45 mmhg  
En caso de SDRA severo; considere Vt : 4-6 ml/kg, PEEP hasta 12cmH2O. PCO2: hipercapnia permisiva <50-60 mmhg con pH> 7.3. Considere maniobras de reclutamiento escalonadas si es necesario guiadas con neuromonitoreo.

6. Manejo Hemodinámico: \*Guíe en base en monitoreo de oxigenación: PiTO2>20 mmHg, NIRS>50-60%( caída no >20% del basal) Sjvo2 >50<75 %.

- a. Mantenga una PPC > 60 mmhg si monitorización de PIC o >70 mmhg si HTIC o vasoespamo o no cuenta con monitorización de la PIC. Evite fluctuaciones en PAM. Considere PAS <160 mmhg, PAM <110mmHg si aneurisma no asegurado. ( Utilice medicamentos de acción corta)
- b. Hemoglobina entre 8-10 mg/dl \*Individualice umbral inferior según neuromonitoreo.
- c. Busque euvolemia, evite sobrecarga hídrica. Utilice soluciones isotónicas (NaCl 0.9% o SEB), considere albumina si requiere reanimación. No soluciones hipotónicas.
- d. Fármacos: Fenilefrina: 0.1-1 µg/kg/min. Norepinefrina 0.01-1 µg/kg/min.

7. Mantenimiento anestésico: TIVA o Balanceado con Propofol + (dexmetomedina y/o o ketamina y/o fentanilo) y/o sevoflurano <1.0 CAM(0.5 si monitorización de potenciales evocados). Guíe con base a monitorización de consciencia.

8. Garantice relajación neuromuscular transoperatoria.

11. Normonatremia o hipernatremia <155-160mEq/L y magnesemia normal. Glicemia entre 120-140mg/dL(<165mg/dL) , y normotermia (trate temperatura >37.5 °). Osmolalidad < 320 mEq/L

12. Utilice anticonvulsivantes solo si tiene evidencia de crisis o continúe en aquellos en riesgo.

## MANEJO DE COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS

HTI aguda  
\*Considere resangrado

1. Comunique al equipo quirúrgico, coincide con el resto neuromonitoreo? hay datos de herniación? Si, Considere hiperventilación como medida puente guiada por neuromonitoreo no <30-32 mmhg de PaCO2 y garantice profundidad anestésica y relajación neuromuscular.
2. La DVE está abierta? Abrir y colocar a 20 cm de CAE
3. Considere Terapia Hiperosmolar con Solución hipertónica o Manitol. : SH 3%: 5 mL/kg IV en 10 a 20 minutos (150-300 mL). SSH 23.4%: 30-60 mL IV en 2-10 minutos por CVC (HTIC grave). Manitol 20%: 0.5- 1.5 gr/kg IV en 20 a 30 minutos.
4. Si refractario, considere terapia con barbitúricos, craneotomía descompresiva o hipotermia.

Ruptura transoperatoria  
\* Cuando no es evidente, sospeche ante edema e HTI aguda.

1. Mantenga comunicación estrecha con equipo quirúrgico.
2. Active protocolo de transfusión masiva, Mantenga PAM < 80mmhg( individualice limite inferior tolerable según neuromonitoreo).
3. Considere pausa cardiaca con adenosina de 0.3-0.4 mg/kg de peso ideal.
4. Se debe considerar clipaje temporal (<10 min).