

Lesión cerebral precoz en la hemorragia subaracnoidea aneurismática

Early brain injury in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Leonidas Quintana¹, Gabriel Manzano², Pablo Urtubia²

¹ Profesor Titular de la Cátedra de Neurocirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

² Residente de la Cátedra de Neurocirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Resumen

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA), considerada por muchos como una de las más graves enfermedades del sistema nervioso central sigue siendo una afección devastadora. Es una enfermedad que se presenta con consecuencias complejas en la fisiopatología intracraneal, y que evolucionan desde el momento en que se rompe el aneurisma cerebral, con múltiples complicaciones neurológicas y extra-neurológicas posteriores. En esta revisión se efectúa una actualización de los principales fenómenos fisiopatológicos que ocurren en las primeras 72 horas de evolución de la HSA, conocido como Lesión Cerebral Precoz (LCP), y se reseñan las principales evaluaciones diagnósticas y medidas terapéuticas de acuerdo a las evidencias y literatura reciente.

Palabras clave: Lesión cerebral precoz, hemorragia subaracnoidea, isquemia cerebral.

Abstract

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH), considered by many to be one of the most serious diseases of the central nervous system, remains a devastating condition. It is a disease that presents with complex consequences in intracranial pathophysiology, and that evolves from the moment the cerebral aneurysm ruptures, with multiple subsequent neurological and extra-neurological complications. In this review, an update is made of the main pathophysiological phenomena that occur in the first 72 hours of SAH evolution, known as Early Brain Injury (EBI), and the main diagnostic evaluations and therapeutic measures are outlined according to the evidence and recent literature.

Key words: Early brain injury, subarachnoid hemorrhage, cerebral ischemia

Introducción

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA) representa el 5%-7% de los ictus de causa vascular¹ y afecta principalmente a pacientes jóvenes en sus años más productivos. A pesar de la mejoría en el manejo del paciente con HSA en unidades de pacientes neurocríticos, con una disminución de la letalidad en las últimas décadas, la HSA sigue siendo una enfermedad devastadora con una alta morbilidad a largo plazo². Sólo dos tercios de los supervivientes recuperan la independencia funcional al año de la hemorragia³. Debemos

agregar que los mecanismos de la lesión cerebral secundaria después de la HSA son multifactoriales, como expondremos más adelante, y aunque la incidencia del llamado vasoespasmio cerebral, con su consecuencia directa, la isquemia cerebral tardía (ICT) se redujo con éxito en algunos ensayos clínicos, la traducción en un resultado funcional francamente mejorado no ha sido concluyente⁴.

En los últimos años, el enfoque de la investigación clínica y experimental se desplazó hacia los mecanismos fisiopatológicos en las primeras 72 horas después de la hemorragia, lo que comúnmente se conoce como "Lesión Cerebral Precoz"

Correspondencia a:

Dr. Leonidas Quintana Marín

Profesor titular de Neurocirugía, Cátedra de Neurocirugía, Universidad de Valparaíso.

leonquin@gmail.com

(LCP). La LCP fue descrita por primera vez en 2004 por Kusaka y cols.⁵, y se reconoce como un denominador importante relacionado con la ICT y la morbilidad y mortalidad a largo plazo después de la HSA^{6,7}.

En esta revisión, nuestro objetivo es 1) detallar la comprensión actual de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de LCP; 2) comentar formas de evaluación de la LCP comúnmente utilizadas en la clínica actual, y 3) revisar las pautas actuales para el manejo clínico de la LCP.

Decidimos centrarnos en los estudios disponibles en humanos después de la HSA para que esta revisión fuera adecuada para los médicos que atienden a los pacientes con HSA.

Lesión cerebral precoz

Desarrollo y explicación de su cascada fisiopatológica

Existe una creciente evidencia de que los mecanismos fisiopatológicos de la lesión cerebral comienzan inmediatamente después del sangrado. Un aumento repentino de la presión intracraneal (PIC) causado por la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo provoca una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), deterioro de la autorregulación⁸ y, en casos graves, isquemia transitoria o persistente⁹. La muerte de las células neuronales y el daño endotelial dan como resultado edema citotóxico y ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE)¹⁰⁻¹², lo que agrava el desarrollo de edema vasogénico^{13,14}. Además, se cree que la muerte celular es consecuencia de varios factores como insuficiencia microcirculatoria, microtrombosis, alteración de la homeostasis iónica, excitotoxicidad, estrés oxidativo e inflamación neuronal^{7,15,85,90,97}. Además de la isquemia, los mecanismos “no isquémicos” como la disfunción energética secundaria a despolarización cortical propagada (DCP)¹⁶ o la disfunción mitocondrial¹⁷ también se consideran un importante favorecedor de la LCP¹⁸. Por último, la sangre en el espacio subaracnoideo y la hemorragia intracerebral en sí pueden agravar la lesión cerebral mediante la activación microglial y el inicio de una respuesta proinflamatoria¹⁹.

Ahora, explicando la cascada de los eventos fisiopatológicos en detalle, debemos mencionar que la ruptura del saco aneurismático hacia el espacio subaracnoideo es el evento primordial y responsable de los cambios fisiopatológicos posteriores que se observan en estos pacientes. Por razones naturales y obvias, las medidas de estos eventos fisiopatológicos no han sido efectuadas directamente, en el momento de la ruptura aneurismática, en seres humanos. Sin embargo, tenemos excelentes registros de PIC durante un resangramiento de pacientes sometidos a monitorización de la PIC continua, luego del sangramiento inicial, o bien, mediciones de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (FSC) mediante Doppler transcraneano (DTC)^{9,97}. Estos hechos clínicos y fisiopatológicos son comparables a una ruptura aneurismática inicial.

La PIC durante la ruptura del saco aneurismático se eleva abruptamente, en 1 a 2 minutos, hasta alcanzar valores equivalentes a la presión arterial media y posteriormente en aproximadamente 10 a 15 minutos cae a un nivel de PIC

cuya altura de la curva parece depender de la magnitud de la hemorragia que provocó la HSA inicial⁹³.

Entonces cabe plantear las preguntas: 1) ¿Por qué algunos pacientes pueden sobrevivir a una HSA severa?; 2) ¿Por qué la HSA, en otros casos, no es bien tolerada y a menudo se produce un deterioro clínico posterior, e incluso puede fallecer el paciente?; 3) ¿Cuál es el mecanismo que detiene la hemorragia?

La severidad de la hemorragia está determinada por varios factores que incluyen la contrapresión de las estructuras intracraneanas vecinas a la ruptura, la rapidez de formación del coágulo, la autorregulación cerebral, y la circulación y flujo del LCR en un espacio subaracnoideo que se encuentra ocupado por coágulos sanguíneos y sangre en estado líquido en una magnitud variable⁹⁶.

De acuerdo a Grote y Hassler⁹, observaciones clínicas¹⁰², investigaciones experimentales¹⁰⁰, mediciones de la PIC durante casos de resangramiento o en momentos inmediatamente posteriores^{93,94}, y a mediciones de la velocidad del FSC efectuadas mediante DTC en las mismas circunstancias^{9,97}, el rápido aumento de la PIC, que ocurre durante segundos luego de la ruptura del aneurisma, disminuye la PPC distal al sitio de ruptura, y por lo tanto, disminuye el FSC en forma inmediata en el sitio de la hemorragia, y es probablemente el factor más importante para detener la HSA y dar la posibilidad de sobrevivir al paciente. Se describe un verdadero “paro circulatorio cerebral”.

Nornes⁹³ señala que 1 a 2 minutos luego del sangramiento, la PIC puede ser tan alta o aún más alta que la presión arterial media (PAM). En las curvas de PIC descritas por éste autor, en la curva Tipo 1 el pico de hipertensión endocraneana dura sólo unos pocos minutos, aproximadamente 3 a 4 minutos, para luego retornar progresivamente a valores de PIC normales o discretamente elevados en relación a los valores medidos en el período pre-ruptura, dentro de aproximadamente 10 a 15 minutos (Figura 1).

Estos hallazgos se correlacionan estrechamente con las curvas de velocidad de FSC en el DTC, descritas durante la re-ruptura aneurismática, en las cuales las velocidades de FSC disminuyen primero al final de la diástole, hasta llegar a

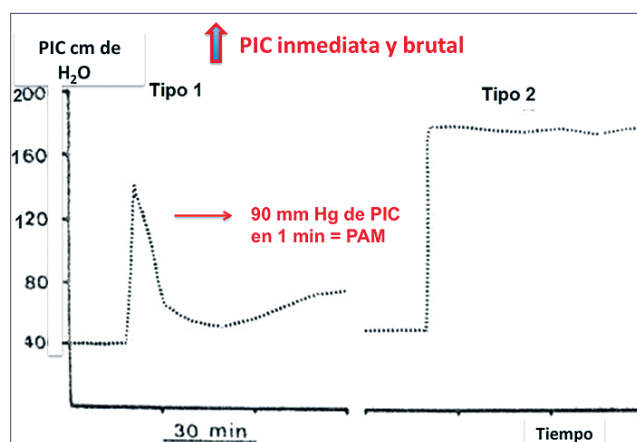


Figura 1. Mediciones de la presión intracraneanas en la HSA, de acuerdo a los trabajos de Nornes H., Magnaes B.: Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J.Neurosurg* 36:537-547,1972⁹³.

un FSC igual a 0 en la diástole; y posteriormente, cuando la PIC oscila entre los valores de la presión arterial diastólica y sistólica, la velocidad del FSC toma una forma oscilante, con entrada sistólica positiva y salida diastólica negativa, que indica un “paro circulatorio cerebral”. Usualmente luego de 200 segundos, el FSC al final de la diástole retorna a ser positivo, con normalización de la curva de velocidad de FSC luego de 260 segundos^{9,96} (Figura 2).

Por otra parte, como se mencionó anteriormente, durante éste período inicial de aumento de la PIC, la PPC está severamente disminuida, con un verdadero “paro circulatorio cerebral”; el fenómeno reflejo de aumento agudo de la PIC, que es “beneficioso”, alcanzando valores de PIC cercanos a la PAM permite la hemostasia del sitio sangrante con formación de un coágulo, pero no debería exceder en tiempo los 3 a 4 minutos, para luego disminuir progresivamente a sus niveles basales, sin embargo, se continúa de inmediato con un segundo pico de PIC determinado por una lesión cerebral hipóxico-isquémica difusa, consecuencia del mencionado paro circulatorio cerebral^{89,90}. Si los valores de PIC continúan muy elevados (Tipo 2 de Nornes), lleva a la muerte del paciente luego de la ruptura inicial (Figura 1).

Nornes coincidentemente midió el flujo arterial cerebral durante la ruptura aneurismática intraoperatoria, y encontró que la autorregulación cerebral era defectuosa⁹⁴.

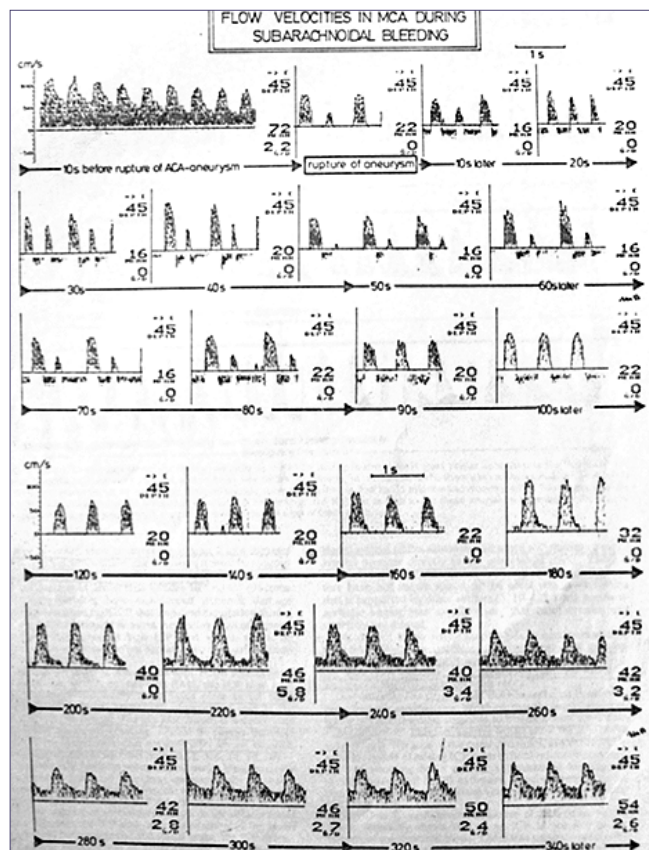


Figura 2. Mediciones de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, mediante DTC, en el momento de resangramiento de un aneurisma cerebral, de acuerdo a Grote E, Hassler W.: The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 22:654-661, 1988⁹.

Se ha estudiado extensamente el curso de la PIC durante los primeros días luego de la ruptura inicial¹⁰¹. En pacientes en buen grado neurológico de HSA, la PIC es normal o discretamente elevada, mientras que los pacientes con una HSA severa tienen un aumento de la PIC de moderado a severo^{89,101}. Más aun, se ha estimado que más del 50% de los pacientes con HSA tendrán una PIC > 20 mmHg en algún momento durante su estancia hospitalaria. Este porcentaje es aún mayor entre los pacientes con HSA grave, que se presentan en mal estado clínico (WFNS IV y V) (60% - 70%)^{86,89}.

Adicionalmente, un mecanismo fisiopatológico de importancia clínica es el desarrollo de hidrocefalia aguda, inmediatamente luego de producida la ruptura inicial. La dilatación del sistema ventricular como consecuencia de la formación de coágulos en las cisternas basales y el taponamiento de las vellosidades aracnoidales por fibrina proveniente de la sangre extravasada, contribuye a la PIC aumentada encontrada en más del 50% de los pacientes que han sufrido una HSA^{86,101}.

Es necesario explicar, ¿Cómo puede la PIC subir abruptamente a valores cercanos a la PAM en un corto lapso de 30 a 40 segundos, para luego descender espontáneamente hasta valores casi normales en los minutos posteriores a la ruptura?

Existen 3 explicaciones para éste fenómeno:

- 1) El volumen de sangre extravasada al espacio subaracnoideo aumenta la PIC y luego de redistribuirse dentro del espacio intracraneano y espinal, la PIC desciende.
- 2) Otra explicación, que si bien es más extensa y precisa, tiene algunos puntos controversiales. Existe evidencia imagenológica de la presencia, o no, de vasoespismo angiográfico cuando se produce la ruptura aneurismática durante el procedimiento angiográfico. Algunos autores, como Taneda⁹⁹ han visualizado vasoespismo angiográfico durante la ruptura aneurismática, pero la mayoría de los elementos aportados por otros estudios angiográficos⁹, estudios de FSCr inmediatamente luego de la ruptura^{91,94,97}, y las descripciones de las curvas de velocidad del FSC mediante DTC⁹, demuestran que las arterias de la base cerebral y las arteriolas cerebrales, donde asienta la autorregulación, están dilatadas.
- 3) Si pensamos que hasta el momento inmediatamente anterior a la ruptura aneurismática, la autorregulación se encuentra normalmente preservada, al disminuir abruptamente la presión sistémica en el territorio arterial distal al sitio de ruptura del saco, especialmente a nivel de microcirculación donde se asienta la autorregulación cerebral (árbol de arteriolas de 70 a 100 micrones de diámetro) por el efecto miogénico del reflejo de Bayliss se produce una relajación del músculo liso arterial, y vasodilatación refleja en un lapso de segundos, con el fin de mantener un adecuado FSC ante ésta baja abrupta de la presión sistémica. Este mecanismo es inmediato y puede explicar racionalmente el rápido aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSC) secundario a la vasodilatación, con hiperemia secundaria, ingurgitación cerebral y aumento abrupto de la PIC⁹⁶.

Debido a ésta rápida dinámica, cualquier otro mecanismo capaz de aumentar la PIC parece de menor importancia y menos probable, cómo el edema cerebral en evolución, bloqueo de la circulación de LCR a nivel del espacio suba-

racnoideo, alteración del drenaje venoso, o un aumento de masa en relación al volumen de sangre extravasada hacia el espacio subaracnoideo y/o hacia el parénquima cerebral¹⁰².

Siguiendo con la evolución de los hechos fisiopatológicos en la HSA durante la fase de LCP, el paro circulatorio cerebral temporal promueve la hemostasia del sitio sangrante y además contribuye a una lesión isquémica global severa, la cual conduce a la pérdida de autorregulación, a la continuación de la reducción de la PPC, con nueva disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), y a una nueva elevación de la PIC^{88,90}. Este estado hipóxico-isquémico también determina una falla energética en las neuronas y en la glía, e inicia la cascada de eventos que conducen al edema citotóxico⁹⁰. Como se mencionó, es de entender que durante el creciente edema citotóxico se produce un segundo pico de aumento de la PIC.

La isquemia luego produce apoptosis de las células que constituyen el barrera hemato-encefálica (BHE)¹³. La muerte de las células endoteliales y los astrocitos perivascuales causa una mayor difusión del plasma desde la luz vascular hacia los tejidos cerebrales intersticiales, constituyendo un edema vasogénico, el cual va a provocar una tercera alza de la PIC, o perpetuación del edema iniciado anteriormente al existir una falla del equilibrio iónico trans-membranoso con edema inicialmente citotóxico. La HSA también afecta al parénquima cerebral al activar los astrocitos y la microglía, y desencadenar la regulación positiva de las citoquinas proinflamatorias⁹².

Por lo tanto, los factores derivados de la hemorragia inicial en la HSA incluyen: aumento de la PIC (en 3 picos) (Figuras 4 y 5), disminución del FSC y la PPC, disfunción de la BHE, ingurgitación cerebral inicial, luego edema cerebral citotóxico y vasogénico, vasoespasmo agudo y disfunción de la autorregulación, que constituyen variables fisiopatológicas que ocurren durante el período de LCP, es decir, dentro de las primeras 72 horas después de la HSA^{5,90}.

La isquemia global aguda, la homeostasis iónica alterada, la degradación de la integridad vascular, la excitotoxicidad, la activación de trombina, el estrés oxidativo, la inflamación, la acción de la matriz metaloproteínasa 9 (MMP-9) y la activación de la vía NO-NOS son clínicamente relevantes a través de su participación en la muerte celular y disfunción final que sigue a la HSA (Figura 5)^{37,90,98}.

Una vez demostrada la fisiopatología inicial de la LCP, y llegando a su cuarta etapa relacionada con alteraciones moleculares avanzadas, son de notar dos eventos fisiopatológicos posteriores importantes. El Stress Oxidativo por Radicales Libres y la Inflamación^{37,90} (Figura 5 y 6).

Stress oxidativo por radicales libres

El inicio y progreso de la peroxidación lipídica sobre las distintas membranas celulares que se encuentran presentes en el espacio subaracnoideo, es desencadenada y promovida por radicales libres, propios del O₂ provenientes de la auto-oxidación de productos de degradación hemática de la HSA en el espacio subaracnoideo; producen un daño directo de tipo oxidativo sobre toda estructura presente en éste espacio subaracnoideo y en contacto con estos elementos

sanguíneos en degradación, especialmente a nivel de la pared arterial de los grandes vasos arteriales propios del Polígono de Willis, lo cual se ha podido objetivar mediante estudios con microscopio electrónico de transmisión y de scanner endoluminal, demostrando alteraciones microscópicas ultraestructurales en las distintas capas o estratos de la pared arterial^{87,95,96} (Figura 3). Este mecanismo fisiopatológico es fundamental para explicar el posterior desarrollo del llamado Vasoespasmo Cerebral, que se presentaría posterior a la LCP, frecuentemente desde el 4º al 14º día de evolución de la HSA^{85,96}.

Por otra parte, habiéndose constatado además fenómenos inflamatorios asociados a nivel del espacio subaracnoideo y parenquimatoso^{37,88,90,92}, a continuación se describe en detalle este proceso inflamatorio.

Neuroinflamación e inflamación sistémica

Cada vez hay más pruebas de que la neuroinflamación se produce de forma precoz después de la HSA y es un mecanismo potencial de la LCP³⁷. En un estudio de neuromonitoreización multimodal que incluyó a 26 pacientes con HSA de grado severo (WFNS Grados 4 y 5), la citocina proinflamatoria CMD-IL6 fue más alta en la fase inicial después de la HSA y más alta en pacientes con un aneurisma resangrado, con Edema Cerebral Global (ECG) y con episodios de Presión de Perfusión Cerebral (PPC) < 70 mmHg^{37,84}. El mecanismo fisiopatológico propuesto incluye el edema cerebral temprano secundario a la interrupción de la Barrera Hematoencefálica (BHE) y la apoptosis neuronal producido por citoquinas proinflamatorias^{10,44}. Concordantemente, los niveles de CMD-MMP-9 se regularon al alza en las primeras 12 horas después del inicio de la monitorización, especialmente en pacientes con pérdida de conciencia, grado clínico deficiente (WFNS 4 y 5) e hipoxia inicial del tejido cerebral³⁷. Se sabe que la MMP-9 está implicada en el daño de la membrana basal endotelial, la neuroinflamación y la apoptosis y, por tanto, puede desempeñar un papel importante en la patogenia de la LCP⁴⁵.

Ni CMD-IL6 ni CMD-MMP-9 se asociaron con marcadores inflamatorios sistémicos que subrayan la idea de compartimentación del sistema nervioso central. Aún así, existe evidencia de que también se asocian niveles elevados de citoquinas periféricas con LCP⁴⁶. En concreto, IL-6, IL-10 y MI-P13 se han identificado recientemente como un indicador de LCP utilizando análisis de redes de correlación en humanos⁴⁶. Además, la activación plaquetaria temprana, la inflamación sistémica y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) son comunes en la fase temprana después de la HSA y se asocian con la gravedad de la enfermedad y un resultado funcional deficiente^{47,48}.

Despolarización cortical propagada

Evidencia reciente sugiere que la insuficiencia cerebral eléctrica puede contribuir a la lesión del tejido cerebral después de la HSA^{49,50}. Las despolarizaciones corticales propagadas (DCP) son ondas autopropagantes de despolarización eléctrica neuronal y glial⁵¹, que se pueden registrar utilizando electrodos de tira subdurales en humanos⁵². Aunque las DCP pueden estar asociadas con la vasodilatación en sujetos sa-

Alteraciones ultraestructurales por Lesión de Radicales Libres



Figura 3. Alteraciones ultraestructurales de la pared arterial (arteria basilar del gato), con peroxidación lipídica, mostrando el Stress Oxidativo producido por radicales libres^{87,95,96}.

nos, su aparición después de la HSA se asocia comúnmente con un acoplamiento neurovascular inverso que conduce a hipoperfusión, hipoxia del tejido cerebral y alteraciones metabólicas. Las DCP se han identificado como un determinante de LCP en pacientes después de la HSA, aunque la prueba de causalidad necesita más confirmación. En un estudio reciente que incluyó a 23 pacientes con HSA de grado severo, la presencia de lesiones isquémicas y/o hemorrágicas en la corteza frontal se asoció con una mayor incidencia de DCP⁴⁹. La asociación entre DCP y lesión cerebral focal temprana está respaldada por un estudio más amplio realizado por Erikssen y cols.⁵⁰. Mientras que 33/37 (89%) pacientes con lesión cerebral focal temprana presentaron DCP en los primeros 4 días, solo 7/17 (41%) pacientes sin lesión cerebral focal temprana tenían DCP. Además, las DCP se correlacionaron con el volumen de la lesión cerebral focal temprana durante la fase aguda de la HSA en este estudio.

Convulsiones

De inicio inmediato o temprano, comúnmente descritas como crisis convulsivas, ocurren en el ictus y dentro de las primeras 12 a 24 horas después de la HSA⁵³. En una revisión sistemática que incluyó 14 estudios, se notificaron crisis con-

vulsivas en la fase muy temprana en el 4,8% de los pacientes con HSA⁵³. Aunque no se comprenden del todo, pueden desencadenarse por cambios bioquímicos transitorios que siguen a la hemorragia. Los factores asociados con las convulsiones



Figura 4. Se muestra sobre una postal de la Patagonia Chilena, la representación de los 3 picos de hipertensión endocraneana inicial en la Lesión Cerebral Precoz.

LESIÓN CEREBRAL PRECOZ EN HSA- Antes de 72 hrs.

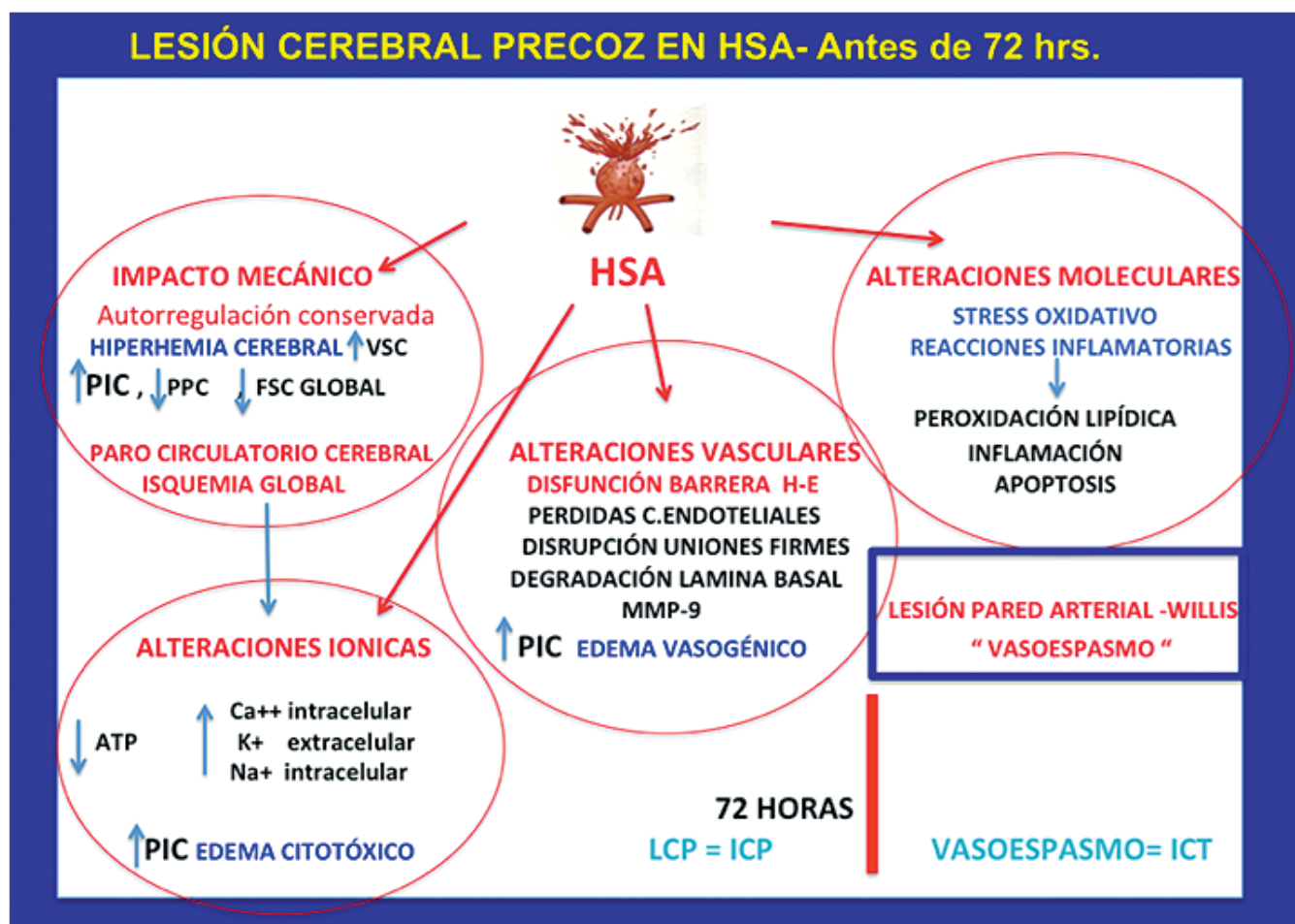


Figura 5. Esquema de patogénesis de los 3 picos de hipertensión endocraneana, durante la Lesión Cerebral Precoz (3 círculos izquierdos), y patogénesis del Vasoespasmo Cerebral (círculo y cuadrado derechos). (PIC = presión intracraneana; PPC = presión de perfusión cerebral; FSC = flujo sanguíneo cerebral; ATP = adenosin-trifosfato; LCP = lesión cerebral precoz; ICP = isquemia cerebral precoz; ICT = isquemia cerebral tardía).

ictales y tempranas incluyen aumento de la PIC, toxicidad directa de la sangre, neuroinflamación, vasoespasmo a nivel de microcirculación y DCP. Desde un punto de vista clínico, puede ser difícil diferenciar entre convulsiones verdaderas y movimientos no epilépticos relacionados con la PIC elevada o herniación en la fase inicial después de la HSA. Como ya se mencionó, la reevaluación clínica después de las convulsiones pre-hospitalarias es importante, ya que las convulsiones pueden dar lugar a una clasificación errónea de los grados clínicos de la HSA. El valor de la monitorización continua con electroencefalograma (EEG) en la fase inicial después de la HSA necesita una confirmación adicional basada en estudios prospectivos multicéntricos. El objetivo principal de la monitorización continua de EEG en pacientes con HSA es la detección de convulsiones subclínicas y estado epiléptico no convulsivo (EENC)⁵⁴. Aproximadamente, entre el 3% y el 19% de los pacientes con HSA desarrollan crisis no convulsivas y el 11% tienen EENC⁵⁵⁻⁵⁷.

Evaluación clínica de la lesión cerebral precoz

1- LCP evaluada mediante signos y síntomas clínicos

La evaluación clínica sobre la gravedad de la enferme-

dad poco después de la hemorragia es un pilar fundamental en la definición de la LCP. Las escalas de graduación de la HSA usualmente utilizadas incluyen la clasificación de Hunt & Hess²⁰, o bien, la escala de la WFNS²¹. Los pacientes de grado severo, o más graves (comúnmente definidos como H&H o WFNS grado 4-5) con pérdida prolongada del conocimiento²² tienen más probabilidades de sufrir LCP. Sigue siendo cuestionable si los pacientes con hidrocefalia obstructiva temprana que imitan una enfermedad grave y mejoran rápidamente después de la inserción de un drenaje ventricular externo también cumplen los requisitos para esta definición²³. Junto con un grado clínico deficiente al ingreso, la pérdida de conciencia ictal (PCI) puede reflejar mejor la LCP como un equivalente clínico de la isquemia cerebral global o la hipertensión intracraneana progresiva^{22,24}.

En este contexto, es importante mencionar que las convulsiones de inicio temprano, con un tiempo prolongado para recuperar la conciencia pueden imitar la LCP, lo que conduce a una clasificación errónea del grado clínico poco después de la hemorragia. Esto se ve respaldado por el hallazgo de que los pacientes con HSA con convulsiones de inicio temprano logran con mayor frecuencia buenos resultados en compara-

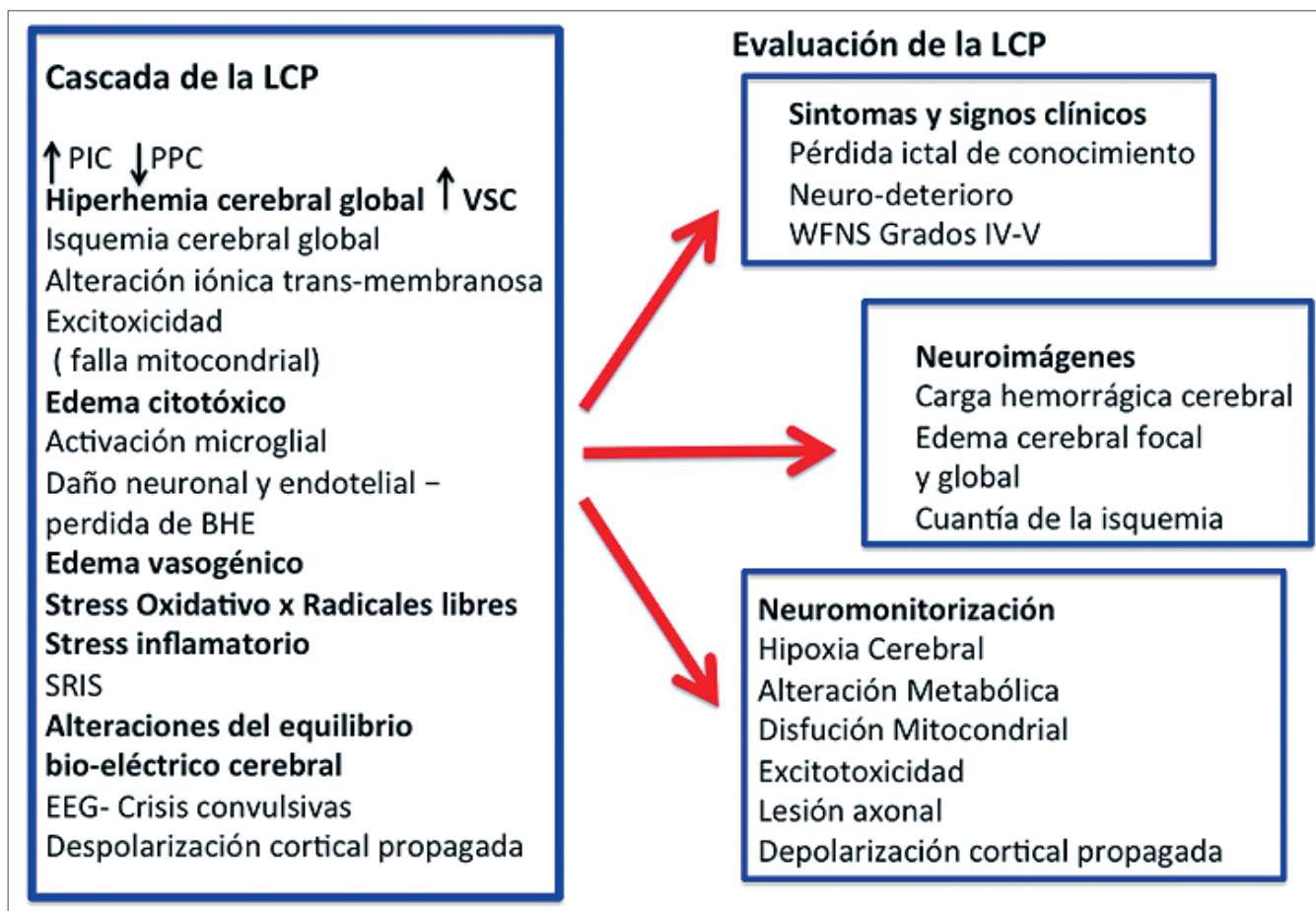


Figura 6. Evaluación de la LCP mediante clínica, imagenología y neuromonitorización. (adaptado de Rass V., Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Aug 29;19(10):78. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0990-3>)⁸⁴.

ción con los pacientes de mal grado sin convulsiones tempranas²⁵. Aún así, las convulsiones de inicio temprano también pueden agravar la LCP, especialmente si las convulsiones se acompañan de inestabilidad hemodinámica y una mayor demanda de O₂.

Otra manifestación clínica sugerente de LCP es el empeoramiento neurológico temprano (Neuroworsening). Esto puede estar asociado con una alta carga sanguínea en el espacio subaracnoideo, intraventricular o intraparenquimatoso²⁶, y otros factores como resangrado²⁷ hidrocefalia obstructiva temprana y convulsiones de inicio temprano, por lo anotado anteriormente⁸⁴.

2- Lesión cerebral precoz evaluada mediante neuroimágenes

Un biomarcador de neuroimagen importante de LCP es la cantidad o volumen de sangre intracraneal poco después de la hemorragia. Las escalas de clasificación semi-cuantitativas que evalúan la carga sanguínea en el espacio subaracnoideo y la presencia de hemorragia intraventricular o intraparenquimatosas suelen integrarse en la predicción de la ICT y el resultado funcional después de la HSA²⁸⁻³⁰. La asociación de un mayor volumen de sangre intracraneal con malos grados clínicos y malos resultados funcionales²⁶ sugiere su contribución

significativa al concepto fisiopatológico de LCP. Un enfoque más sofisticado para cuantificar la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo utilizando un proceso semiautomático no fue mejor en la predicción de complicaciones hospitalarias y malos resultados³¹.

Otro biomarcador de neuroimagen comúnmente utilizado para LCP es la presencia de edema cerebral temprano después de la HSA. Si bien el edema cerebral global de admisión (ECG) se correlaciona con la gravedad temprana de la enfermedad y vincula la LCP con la isquemia cerebral secundaria y los malos resultados, este concepto carece de sensibilidad en la identificación de edema cerebral unilateral o focal^{32,33}. Más recientemente, se introdujo una puntuación semi-cuantitativa simple que clasifica el edema cerebral focal y global (SEBES siglas en inglés, o *score* de edema cerebral temprano en la HSA)⁶. El SEBES es una evaluación basada en la TAC, precisando la ausencia de surcos visibles, visualizando el borrado de los surcos o la interrupción de la unión de la sustancia gris-blanca en 2 niveles de tejido cerebral predefinidos (ganglios basales y centro semioval) en cada hemisferio. La puntuación varía de 0 (sin edema) a 4 (con ECG) y, por lo tanto, puede describir mejor la transición del edema focal al edema cerebral global. Además, la SEBES de alto grado al ingreso (3-4 puntos) se asoció no solo con la

gravedad clínica de la enfermedad, sino también con la ICT y un resultado funcional deficiente⁶. Además, el ECG se cuantificó mediante volúmenes sulcales selectivos (VSS) mediante un enfoque semiautomático. Los VSS más pequeños, que sugirieron ECG, también se asociaron con peores resultados y pueden ser un marcador útil de LCP³⁴.

Otra forma de cuantificar las patologías parenquimatosas, y por tanto, la LCP con técnicas avanzadas de neuroimágenes, comprende el uso temprano de la RMN cerebral mediante la identificación de la carga de la lesión isquémica, así como el edema vasogénico y citotóxico^{14,35,36}.

En resumen, las técnicas de neuroimagen son útiles para cuantificar la LCP de forma estandarizada y pueden ayudar a discriminar a los pacientes con una mayor carga de lesiones poco después de la hemorragia. Las técnicas modernas de resonancia magnética y el uso de imágenes en serie pueden dilucidar aún más la cantidad de daño axonal y el resultado de la lesión isquémica microvascular después de la HSA⁸⁴.

3- Lesión cerebral precoz evaluada mediante neuromonitorización

Hemos descrito, en la presentación de la cascada fisiopatológica de la LCP, la monitorización de la PIC pre-operatoria y la monitorización de la velocidad del FSC pre-operatoria, en la etapa de pre-ruptura aneurismática, y en evolución posterior (Figuras 1 y 2).

Las técnicas invasivas de neuromonitorización multimodal brindan una oportunidad única para precisar los mecanismos fisiopatológicos de la LCP a nivel celular en pacientes inconscientes con HSA³⁷. Debemos mencionar que la interpretación de los resultados del estudio utilizando técnicas invasivas de neuromonitorización se ve limitada por la falta de alta resolución espacial, porque no se pueden identificar ni el daño hemisférico unilateral ni la patología global.

Por lo tanto, la interpretación de la ubicación de la sonda para analizar la Presión tisular de O_2 ($PtiO_2$) y la microdialisis es de suma importancia en la interpretación de la oxigenación cerebral, el FSC y los cambios metabólicos³⁸. El análisis de las estadísticas de tendencias también es útil para superar esta limitación y para identificar tempranamente el tejido en riesgo antes de que se produzca un daño permanente³⁹. Otra limitación notable de la interpretación de los datos en la fase inicial de la monitorización es el riesgo de lesión por inserción durante la colocación de la sonda. Por tanto, las horas iniciales de seguimiento deben interpretarse con precaución.

Hasta ahora, solo los ensayos observacionales de un solo centro investigaron la fase temprana después de la HSA, principalmente cuando el aneurisma ya ha sido excluido^{18,37,40,41}. Estos datos sugieren que la oxigenación cerebral disminuye en la fase inicial después del sangrado. Las razones de esto pueden ser multifactoriales, incluido un compromiso del suministro de oxígeno erróneo secundario a un aumento de la PIC, miocardio comprometido con disminución del gasto cardíaco y un mayor consumo de oxígeno cerebral.

El correlato metabólico puede cuantificarse mediante un aumento de la relación lactato / piruvato (CMD-LPR), una disminución de la glucosa en el tejido cerebral y una respuesta excitadora profunda³⁷. El daño celular puede eva-

luarse mediante el aumento de los niveles de CMD-glicerol⁴¹. En un estudio que incluyó a 18 pacientes con HSA de grado severo, graves, los cambios metabólicos cerebrales en las primeras 72 horas revelaron niveles elevados de CMD-LPR, CMD-glutamato y CMD-glicerol en presencia de un estado normal o incluso hiperhémico, evaluado por TAC de cerebro por fusión¹⁸. Este hallazgo es importante e implica que la alteración del metabolismo cerebral que explica la LCP no es solo una consecuencia de la hipoxia del tejido cerebral, sino que también refleja un trastorno metabólico no isquémico, incluida la disfunción mitocondrial⁴².

La microdialisis cerebral además permite el análisis de biomarcadores extracelulares del cerebro, por ejemplo, de lesión axonal o neuroinflamación. Recientemente, niveles más altos de proteína CMD-total-TAU extracelular del cerebro que indican daño axonal severo se relacionaron con un resultado neurológico deficiente al año⁴³. Estos resultados destacan el potencial de este método para comprender mejor los mecanismos de la LCP⁸⁴ (Figuras 5 y 6).

Pautas actuales para el manejo clínico de la lesión cerebral precoz

Es importante separar el daño cerebral primario de los mecanismos que conducen a una lesión cerebral secundaria, que son potencialmente susceptibles de estrategias de tratamiento específicas. Actualmente, no existe una terapia disponible específicamente dirigida a LCP, dado que la lesión misma es tan abrupta e impredecible desde su inicio y posterior rápido desarrollo, que no se puede programar su tratamiento en forma específica, y obviamente no se puede evitar su instalación.

Las estrategias de manejo para mejorar la LCP en la fase temprana después de la HSA apuntan principalmente a proporcionar suficiente suministro de energía al cerebro y normalizar los parámetros patológicos que se sabe interfieren en su recuperación y son causales de agravación de la LCP.

Control de presión intracraneana (PIC)

La hipertensión intracraneana temprana está fuertemente interrelacionada con la patogenia de la LCP y puede ser el resultado de múltiples factores que incluyen edema cerebral global, hidrocefalia aguda, hematoma intraparenquimatoso y hemorragia intraventricular. Se debe seguir un enfoque gradual para disminuir la PIC según la necesidad de intervenciones neuroquirúrgicas y otras estrategias de tratamiento comunes para disminuir el riesgo y agravación de la lesión cerebral.

Algunos estudios recientes sugieren que la presencia de PIC elevada por encima de cierto umbral (carga de PIC) es más importante que los niveles absolutos de PIC⁵⁸.

Aproximadamente, el 50% de los pacientes ingresan con hidrocefalia obstructiva⁵⁹ y necesitan urgentemente un drenaje suficiente de LCR^{60,61}. Aunque el desarrollo temprano de hidrocefalia puede no considerarse principalmente como un marcador de LCP, el tratamiento inadecuado o retrasado puede agravar fácilmente la LCP y resultar en un daño cerebral secundario, aun mas severo.

Otras intervenciones para disminuir la PIC incluyen

el posicionamiento óptimo del paciente, estrategias de ventilación dirigidas a la normocapnia o hiperventilación a corto plazo, sedación adecuada y analgesia y evacuación quirúrgica del hematoma en caso de una lesión con efecto de masa^{7,62}.

La osmoterapia se usa comúnmente para disminuir la PIC, aunque el efecto sobre el resultado es menos claro. Sólo pudieron identificarse y analizarse las series de casos que trataban el impacto de la solución salina hipertónica en el tratamiento de la PIC, y sólo un estudio mostró una mejoría de los resultados en pacientes con HSA de grado severo⁶³. En un estudio de neuromonitorización multimodal, se sugirió un beneficio potencial de la normotermia debido a la disminución de la PIC y la mejoría de las alteraciones metabólicas⁶⁴. Como opción de tratamiento de último nivel de la PIC refractaria, se puede considerar la hipotermia⁶⁵, el coma barbitúrico o la craniectomía descompresiva^{66,67}.

Optimización de la presión de perfusión cerebral (PPC)

El rango óptimo de niveles de PPC en diferentes fases después de la HSA es menos claro. Mientras que una presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg debe ser el objetivo antes de la exclusión del aneurisma, posteriormente, se recomienda la hipertensión sistémica controlada cuando se diagnostica un DCI^{60,61}. Es importante mencionar que se recomienda un manejo dirigido de la PPC con calibración de la PIC a nivel del foramen de Monro, cuando la PIC se mide continuamente, por protocolo.

Los datos recientes derivados de estudios observacionales que utilizan técnicas de monitorización multimodal invasivas sugieren que una PPC más alta (> 70 mmHg) puede mejorar la hipoxia del parénquima cerebral y la alteración metabólica en pacientes con HSA graves o de grado severo^{37,68}.

Aún así, puede existir una gran variabilidad individual, dependiendo del estado de autorregulación cerebral (AC). La AC suele verse afectada en la fase temprana después de la HSA, aunque los datos recientes argumentan en contra del uso de un nivel de corte predefinido para el diagnóstico⁸.

La aplicación sistémica de eritropoyetina dentro de las 72 horas posteriores a la hemorragia acortó el tiempo de autorregulación alterada y redujo el riesgo de desarrollar DCI después de HSA en un ensayo prospectivo aleatorizado (ensayo EPO)⁶⁹. Debido a que se carece de evidencia de objetivos de la PPC individualizada, basadas en el estado de la AC en pacientes con LCP, un ensayo de fase II está investigando actualmente la seguridad y viabilidad de tal enfoque en pacientes con lesión cerebral traumática (TCE) (Ensayo COGITATE: NCT02982122).

Se necesitan más estudios para apoyar la idea de objetivos de la PPC individualizada, como parte de medicina personalizada, que integre la información que nos entregan las técnicas de neuromonitorización multimodal en el tratamiento de pacientes con HSA graves con alto riesgo de LCP.

Manejo del edema cerebral global (ECG)

Existe literatura limitada sobre cómo tratar mejor a los pacientes con ECG al ingreso con SEBES de alto grado. El

ECG al ingreso se asoció con hipermetabolismo y alteración metabólica, lo que aboga por intervenciones dirigidas al suministro de energía suficiente y mejoría de las demandas metabólicas^{33,70}. En esta línea, los niveles de PPC por encima de 90 mmHg se asociaron con una mejora del metabolismo cerebral en un ensayo observacional en pacientes con ECG³³. Se necesitan más estudios para respaldar un enfoque de tratamiento tan invasivo y agresivo. Otra posible intervención para tratar el ECG es la hipotermia⁷¹, que está respaldada por datos en animales y necesita confirmación en ensayos clínicos. Por ahora, el manejo de la temperatura dirigida (MTD) en el sentido de normotermia se aplica habitualmente en muchos centros que atienden a pacientes con HSA (véase el párrafo siguiente)⁷².

Manejo de la temperatura dirigida (MTD)

Hasta el 60% de los pacientes con lesión cerebral en estado crítico experimentan fiebre durante las primeras 24 horas después del ingreso⁷³. Sobre la base del conocido efecto deletéreo de la fiebre sobre el resultado^{73,74}, en la actualidad se recomienda la normotermia^{75,76}. Hasta el momento, no hay evidencia de peso de que la normotermia mejore el resultado en pacientes con HSA.

Un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico investiga actualmente el impacto de la normotermia en el resultado funcional (INTREPID: NCT02996266) después de una lesión cerebral aguda, incluida la HSA. Como se mencionó anteriormente, la hipotermia solo se probó en el contexto de la PIC y el ECG refractarios en ensayos pequeños de un solo centro en combinación con coma barbitúrico^{65,71}.

Manejo de la carga sanguínea intracraneana (Cantidad de sangre)

Dado que la carga sanguínea intracraneana (cantidad de sangre) se asocia con un resultado precario, los ensayos se han dirigido a una depuración neuroquirúrgica agresiva de la sangre con resultados contradictorios, por lo que, las guías más utilizadas en la práctica no lo recomiendan^{60,61}. Existe alguna evidencia de que una reducción del volumen de sangre durante el intraoperatorio, evaluado en el postoperatorio, puede estar asociada con una reducción de las complicaciones secundarias, esencialmente el DCI; sin embargo, este enfoque debe probarse de forma prospectiva⁷⁷.

Manejo de la neuroinflamación

Se han probado varios agentes, incluidos ácido acetil-salicílico, anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la tromboxano sintetasa, esteroides, donantes de óxido nítrico y terapias inmunosupresoras para tratar la neuroinflamación después de la HSA; sin embargo, ninguno de estos fármacos se puede recomendar como tratamiento de rutina hasta ahora⁸². En un estudio de neuromonitorización multimodal que incluyó a 24 pacientes con HSA de grado severo, los niveles de CMD-IL 6 intersticial cerebral disminuyeron tras la administración de diclofenaco⁸³. Estos hallazgos sugieren un efecto positivo del diclofenaco parenteral sobre la respuesta proinflamatoria extracelular en estos pacientes.

Manejo de la despolarización cortical propagada (DCP)

Abordar el cese de las DCP sigue siendo un desafío y plantea preguntas sobre el agente farmacológico óptimo. Los informes de casos y una revisión retrospectiva⁷⁸ sugieren que la ketamina tiene un efecto supresor, dependiente de la dosis, sobre la despolarización propagada. Un reducido estudio piloto prospectivo en diez pacientes con TEC graves y HSA confirmó una inhibición eficaz de las despolarizaciones propagadas por la ketamina en amplios rangos de dosificación⁷⁹. El efecto sobre la mejoría de los resultados necesita más investigaciones. Otros posibles candidatos a tratamiento incluyen a la hipotermia y nimodipina.

Por ahora, los expertos recomiendan emplear la normotermia y la normotensión y proporcionar suficiente suministro de energía al cerebro, ya que la fiebre, la hipotensión y la hipoglucemia pueden desencadenar despolarizaciones propagadas en pacientes con lesión cerebral aguda⁸⁰.

Manejo de las convulsiones

La terapia antiepiléptica debe iniciarse en pacientes con convulsiones; sin embargo, no se recomienda su uso profiláctico^{60,61}.

Tratamiento del aneurisma

El tratamiento óptimo de los pacientes que presentan un aneurisma roto, mediante clipaje precoz, o bien, coiling del aneurisma tiene como objetivo la prevención de una nuevas hemorragia^{60,61}. La mayoría de los episodios de resangrado se producen en la fase muy temprana después de la HSA y dan como resultado un resultado funcional deficiente o la muerte²⁷. Aunque la obliteración temprana de los aneurismas puede ser beneficiosa, existen datos contradictorios sobre el mejor momento para el tratamiento del aneurisma^{81,96}.

Conclusión

En resumen, los mecanismos fisiopatológicos en las primeras 72 horas después de la HSA han concitado un mayor interés clínico y de investigación en las últimas década. Sobre la base de la asociación de un patrón de lesión generalmente grave poco después de la hemorragia con complicaciones secundarias y un posible mal resultado, la investigación futura debería centrarse en la LCP mediante la integración de biomarcadores derivados del cerebro para mejorar el manejo de cuidados intensivos de los pacientes que presentan una HSA aneurismática.

Referencias

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol.* 2003;2(1):43-53.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):635-42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7).
3. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):349-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70017-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70017-5).
4. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* 2011;10(7):618-25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70108-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70108-9).
5. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 2004;24(8):916-25. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000125886.48838.7E>.
6. Ahn SH, Savarraj JP, Pervez M, Jones W, Park J, Jeon SB, et al. The subarachnoid hemorrhage early brain edema score predicts delayed cerebral ischemia and clinical outcomes. *Neurosurgery.* 2018;83(1): 137-45. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx364>.
7. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care.* 2016;20:21. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1193-9>.
8. Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, et al. Cerebral autoregulation in the prediction of delayed cerebral ischemia and clinical outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care Med.* 2018;46(5):774-80. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003016>.
9. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1988;22(4):654-61.
10. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28(4):399-414. <https://doi.org/10.1179/016164106X115008>.
11. Thal SC, Sporer S, Klopowski M, Thal SE, Woitzik J, Schmid-Elsaesser R, et al. Brain edema formation and neurological impairment after subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurosurg.* 2009;111(5):988-94. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS08412>.
12. Hayman EG, Wessell A, Gerzanich V, Sheth KN, Simard JM. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(2):301-10. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7>.
13. Keep RF, Andjelkovic AV, Stamatovic SM, Shukui P, Ennis SR. Ischemia induced endothelial cell dysfunction. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:399-402.
14. Weimer JM, Jones SE, Frontera JA. Acute cytotoxic and vasogenic edema after subarachnoid hemorrhage: a quantitative MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(5):928-34. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5181>.
15. Chou SH, Feske SK, Simmons SL, Konigsberg RG, Orzell SC, Marckmann A, et al. Elevated peripheral neutrophils and matrix metalloproteinase 9 as biomarkers of functional outcome following subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res.*

- 2011;2(4):600-7. <https://doi.org/10.1007/s12975-011-0117-x>.
16. Sakowitz OW, Santos E, Nagel A, Krajewski KL, Hertle DN, Vajkoczy P, et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(1):220-3. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.672352>.
17. Jacobsen A, Nielsen TH, Nilsson O, Schalen W, Nordstrom CH. Bedside diagnosis of mitochondrial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2014;130(3):156-162. <https://doi.org/10.1111/ane.12258>.
18. Carteron L, Patet C, Solari D, Messerer M, Daniel RT, Eckert P, et al. Non ischemic cerebral energy dysfunction at the early brain injury phase following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2017;8:325. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00325>.
19. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. 2013;4(4):432-46. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0257-2>.
20. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.28.1.0014>.
21. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
22. Suwatcharakoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, et al. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):28-35. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3188>.
23. Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, et al. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*. 2007;6(3):174-80. <https://doi.org/10.1007/s12028-007-0019-7>.
24. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, et al. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;93(6):1014-8. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.6.1014>.
25. Fung C, Balmer M, Murek M, Z'Graggen WJ, Abu-Isa J, Ozdoba C, et al. Impact of early onset seizures on grading and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;122(2):408-13. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS14163>.
26. Helbok R, Kurtz P, Vibbert M, Schmidt MJ, Fernandez L, Lantigua H, et al. Early neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage: risk factors and impact on outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(3):266-70. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302804>.
27. Zhao B, Fan Y, Xiong Y, Yin R, Zheng K, Li Z, et al. Aneurysm rebleeding after poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors and impact on clinical outcomes. *J Neurol Sci*. 2016;371:62-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.020>.
28. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion -7. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B>.
29. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
30. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1988;19(10):1250-6.
31. Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(3):669-74. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600775>.
32. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33(5):1225-32.
33. Helbok R, Ko SB, Schmidt JM, Kurtz P, Fernandez L, Choi HA, et al. Global cerebral edema and brain metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(6):1534-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.604488>.
34. Choi HA, Bajgur SS, Jones WH, Savarraj JP, Ko SB, Edwards NJ, et al. Quantification of cerebral edema after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016;25(1):64-70. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0229-3>.
35. De Marchis GM, Filippi CG, Guo X, Pugin D, Gaffney CD, Dangayach NS, et al. Brain injury visible on early MRI after subarachnoid hemorrhage might predict neurological impairment and functional outcome. *Neurocrit Care*. 2015;22(1):74-81. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0008-6>.
36. Frontera JA, Ahmed W, Zach V, Jovine M, Tanenbaum L, Sehba F, et al. Acute ischaemia after subarachnoid haemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):71-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307313>.
37. Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, Dietmann A, Antunes AP, Sohm F, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study. *Crit Care*. 2015;19:75. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0809-9>.
38. Kofler M, Gaasch M, Rass V, Schiefecker AJ, Iannosi B, Lindner A, et al. The importance of probe location for the interpretation of cerebral microdialysis data in subarachnoid hemorrhage patients. *Neurocrit Care*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00713-8>.
39. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014;21(Suppl 2):S1-26. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0041-5>.
40. Helbok R, Kofler M, Schiefecker AJ, Gaasch M, Rass V, Pfäusler B, et al. Clinical use of cerebral microdialysis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage state of the art. *Front Neurol*. 2017;8:565. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00565>.
41. Sarrafzadeh A, Haux D, Kuchler I, Lanksch WR, Unterberg AW. Poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship of cerebral metabolism to outcome. *J Neurosurg*. 2004;100(3):400-6. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.3.0400>.
42. Hutchinson PJ, Jalloh I, Helmy A, Carpenter KL, Rostami E, Bellander BM, et al. Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1517-28. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3930-y>.

43. Helbok R, Schiefecker A, Delazer M, Beer R, Bodner T, Pfausler B, et al. Cerebral tau is elevated after aneurysmal subarachnoid haemorrhage and associated with brain metabolic distress and poor functional and cognitive long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):79-86. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307326>.
44. Sozen T, Tsuchiyama R, Hasegawa Y, Suzuki H, Jadhav V, Nishizawa S, et al. Role of interleukin-1beta in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. *Stroke*. 2009;40(7):2519-
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.549592>.
45. Guo Z, Sun X, He Z, Jiang Y, Zhang X. Role of matrix metalloproteinase-9 in apoptosis of hippocampal neurons in rats during early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Sci: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010;31(2):143-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0192-x>.
46. Savarraj J, Parsha K, Hergenroeder G, Ahn S, Chang TR, Kim DH, et al. Early brain injury associated with systemic inflammation after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2018;28(2):203-11. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0471-y>.
47. Rass V, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, Iancosi BA, Rhombert P, et al. Systemic inflammatory response syndrome as predictor of poor outcome in nontraumatic subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care Med*. 2018;46(12):e1152-e9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003429>.
48. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, et al. The role of platelet activation and inflammation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017;26(1):48-57. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0292-4>.
49. Hartings JA, York J, Carroll CP, Hinzman JM, Mahoney E, Krueger B, et al. Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarction. *Brain: a journal of neurology*. 2017;140(10):2673-90. <https://doi.org/10.1093/brain/awx214>.
50. Eriksen N, Rostrup E, Fabricius M, Scheel M, Major S, Winkler MKL, et al. Early focal brain injury after subarachnoid hemorrhage correlates with spreading depolarizations. *Neurology*. 2019;92(4): e326-e41. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006814>.
51. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-47. <https://doi.org/10.1038/nm.2333>.
52. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(5): 1595-625. <https://doi.org/10.1177/0271678X16654496>.
53. Raper DM, Starke RM, Komotar RJ, Allan R, Connolly ES Jr. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review of outcomes. *World Neurosurg*. 2013;79(5-6):682-90. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.08.006>.
54. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, et al. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):103-12. <https://doi.org/10.1385/NCC:4:2:103>.
55. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol: official publication of the American Electroencephalographic Society*. 2005;22(2):92-8.
56. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, De Marchis GM, Pugin D, Falo CM, et al. Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome. *Ann Neurol*. 2014;75(5):771-81. <https://doi.org/10.1002/ana.24166>.
57. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1337-51. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2938-4>.
58. Helbok R, Meyfroidt G, Beer R. Intracranial pressure thresholds in severe traumatic brain injury: con: the injured brain is not aware of ICP thresholds! *Intensive Care Med*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5249-y>.
59. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(1):96-9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251841.51332.1d>.
60. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112. <https://doi.org/10.1159/000346087>.
61. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>.
62. Smith ER, Carter BS, Ogilvy CS. Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large sylvian hematomas. *Neurosurgery*. 2002;51(1):117-24 discussion 24.
63. Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Richards H, Pickard JD, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(2):274-82. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/08/0274>.
64. Oddo M, Frangos S, Milby A, Chen I, Maloney-Wilensky E, Murtrie EM, et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory fever. *Stroke*. 2009;40(5):1913-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534115>.
65. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2009;64(1):86-92; discussion -3. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000336312.32773.A0>.
66. Stuart RM, Claassen J, Schmidt M, Helbok R, Kurtz P, Fernández L, et al. Multimodality neuromonitoring and decompressive hemicraniectomy after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15(1):146-50. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9264-2>.
67. Schirmer CM, Hoit DA, Malek AM. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hyper-

- tension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(3):987-92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257962.58269.e2>.
68. Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, Kurtz P, Stuart RM, Presciutti M, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(5):1351-6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596874>.
69. Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 2009;111(1):171-80. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081332>.
70. Zetterling M, Hallberg L, Ronne-Engstrom E. Early global brain oedema in relation to clinical admission parameters and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir*. 2010;152(9):1527-33; discussion 33. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0684-8>.
71. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15(3):240-8.
72. Picetti E, Oddo M, Prisco L, Helbok R, Taccone FS. A survey on fever monitoring and management in patients with acute brain injury: the SUMMA study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2018. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000536>.
73. Rincon F, Patel U, Schorr C, Lee E, Ross S, Dellinger RP, et al. Brain injury as a risk factor for fever upon admission to the intensive care unit and association with in-hospital case fatality: a matched cohort study. *J Intensive Care Med*. 2015;30(2):107-14. <https://doi.org/10.1177/0885066613508266>.
74. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontiera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23 quiz 24.
75. Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9605-9>.
76. Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O, et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0294-1>.
77. Ota N, Matsukawa H, Kamiyama H, Tsuboi T, Noda K, Hashimoto A, et al. Preventing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with aggressive cisternal clot removal and nicardipine. *World Neurosurg*. 2017;107:630-40. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.088>.
78. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2390-8. <https://doi.org/10.1093/brain/aws152>.
79. Carlson AP, Abbas M, Alunday RL, Qeadan F, Shuttleworth CW. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: a prospective, randomized, multiple crossover trial. *J Neurosurg*. 2018;130:1-7. <https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS171665>.
80. Helbok R, Hartings JA, Schiefecker A, Balanca B, Jewel S, Foreman B, et al. What should a clinician do when spreading depolarizations are observed in a patient? *Neurocrit Care*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00777-6>.
81. Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, Rinkel GJ, Victor JC, Krings T, et al. Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(3):241-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314596>.
82. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;9:292. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00292>.
83. Schiefecker AJ, Rass V, Gaasch M, Kofler M, Thome C, Humpel C, et al. Brain extracellular interleukin-6 levels decrease following antipyretic therapy with diclofenac in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2018;9:48-55. <https://doi.org/10.1089/ther.2018.0001>.
84. Rass V., Helbok R. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2019) 19:78. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0990-3>.
85. van Lieshout JH, Dibue-Adjei M., Cornelius J.F., Slott P.J., Schneider T., Restin T., Boogaarts H.D., Steiger H.J., Petridis A.K., Kamp M.A. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. Published on line February 2017. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017. DOI:10.1007/s10143-017-0827-y
86. Alotaibi N.F, Wang J.Z., Pasarikovski C.R., Guha D, Al-Mufti F., Mamdani M., Saposnik G., Schweizer T.A., Macdonald R.L. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus?. *Neurosurg Focus* 43 (5):E13, 1-8, 2017, <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.7.FOCUS17426>
87. Asano T, Tanishima T, et al: Possible participation of Free Radical Reactions initiated by clot lysis in the Pathogenesis of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. In *Cerebral Arterial Spasm. Proceedings of the Second International Workshop*, pp190-201 (Wilkins RH ed), Baltimore: Williams&Wilkins, 1980.
88. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1341-53.
89. Claassen J., Carhuapoma JR, Kreiter K, Du EY, Sander Connolly E, Mayer S.: Global Cerebral Edema After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2002;33:1225 -1232.
90. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH: Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research. *Transl. Stroke Res*. (2013) 4:432-446.
91. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P.: Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid hemorrhage: cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH. *Acta Neurol Scand* 82:174-182, 1990.
92. Murakami K, Koide M, Dumont TM, Russell SR, Tranmer BI, Wellman GC. Subarachnoid hemorrhage induces gliosis and increased expression of the pro-inflammatory cytokine high mobility group box 1 protein. *Transl Stroke Res*. 2011;2:72-9.
93. Nornes H., Magnaes B. : Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J. Neurosurg* 36:537-547, 1972.
94. Nornes H.: Cerebral arterial flow dynamics during aneurysm

- hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 41:39-48,1978.
95. Quintana L, Konda R, Ishibashi Y, Yoshimoto T, Suzuki J. :The Effect of Prostacyclin on Cerebral Vasospasm- An Experimental Study. *Acta Neurochirurgica* 62,187-193, 1982.
 96. Quintana L. Fisiopatología de la Hemorragia Subaracnoídea Aneurismática. En: *Tratado de Neurocirugía Vascular Latinoamericana*. (Pedroza A., Quintana L., Perilla T. Eds.), Editorial Legis S.A., Bogotá, Colombia, 2008,pp 29-41.
 97. Romner B, Ljunggren B, Brandt L, Säveland H.: Transcranial Doppler sonography within 12 hours after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 70:732-736,1989.
 98. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. 2011;43:27-40.
 99. Taneda M,Otsuki H,Kumura E,Sakaguchi T.: Angiographic demonstration of acute phase of intracranial arterial spasm following aneurysm rupture- Case report. *J Neurosurg* 73:958-961,1990.
 100. Trojanowski T.: Early effects of experimental arterial subarachnoid haemorrhage on the cerebral circulation. Part I. Experimental subarachnoid haemorrhages in cat and its pathophysiological effects: Methods of regional cerebral blood flow measurement and evaluation of microcirculation. *Acta Neurochir (Wien)* 72:79-94,1984.
 101. Voldby B, Enevoldsen EM.: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture .Part I: Clinical and angiographic correlations. *J. Neurosurg* 56:186-196,1982.
 102. Yasargil MG.: Diagnostic studies, general operative techniques and pathological consideration of the intracranial aneurysm. In: *Microneurosurgery, Vol 1, Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain*. Stuttgart, George Thieme,1984, pp. 323-324.