



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Injuria cerebral precoz en la hemorragia subaracnoidea aneurismática: comprendiendo la fisiopatología para optimizar el manejo intensivo

Early Brain Injury In Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Understanding The Pathophysiology To Optimize Intensive Management

Andrés Reccius-Meza, MD^{a,b,c}✉

^a Centro de Paciente Crítico, Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 22/05/2025

Aceptado: 18/06/2025

Keywords:

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; Early Brain Injury; Neurocritical Care; Multimodal Neuromonitoring.

Palabras clave:

Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática; Injuria Cerebral Precoz; Cuidados Neurocríticos; Neuromonitoreo Multimodal.

RESUMEN

La injuria cerebral precoz (ICP) posterior a hemorragia subaracnoidea aneurismática representa una fase crítica del daño cerebral que ocurre dentro de las primeras 72 horas posteriores a la ruptura del aneurisma. Tradicionalmente subestimada frente a la isquemia cerebral tardía, la ICP ha emergido como un determinante clave del pronóstico funcional y vital de estos pacientes.

La ICP se caracteriza por una cascada multifactorial de eventos que incluyen hipertensión endocraneana, isquemia cerebral global, disfunción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, inflamación neurovascular, estrés oxidativo y apoptosis, así como alteraciones en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Además, la ICP no se limita al encéfalo: desencadena una respuesta sistémica que compromete al sistema cardiovascular, respiratorio, inmune y otros órganos periféricos, amplificando la agresión cerebral secundaria.

La comprensión integral de estos mecanismos ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas fisiopatológicamente dirigidas, orientadas a preservar la perfusión, oxigenación y metabolismo cerebral, controlar la presión intracraneana, evitar crisis epilépticas y prevenir el deterioro multiorgánico. En este contexto, el neuromonitoreo multimodal se posiciona como una herramienta esencial para personalizar el manejo.

ABSTRACT

Early brain injury (EBI) following aneurysmal subarachnoid hemorrhage represents a critical phase of brain damage occurring within the first 72 hours after aneurysmal rupture. Traditionally underestimated in favor of delayed cerebral ischemia, EBI has emerged as a key determinant of both functional and vital prognosis in these patients.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: areccius@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.009>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



EBI is characterized by a multifactorial cascade of events, including intracranial hypertension, global cerebral ischemia, disruption of the blood-brain barrier, cerebral edema, neurovascular inflammation, oxidative stress, and apoptosis, as well as alterations in cerebral blood flow autoregulation. Moreover, EBI is not confined to the brain: it triggers a systemic response that affects the cardiovascular system, lungs, immune system, and other peripheral organs, thereby amplifying secondary cerebral injury. A comprehensive understanding of these mechanisms has driven the development of physiopathologically targeted therapeutic strategies aimed at preserving cerebral perfusion, oxygenation, and metabolism, controlling intracranial pressure, preventing epileptic seizures, and avoiding multiorgan failure. In this context, multimodal neuromonitoring has become an essential tool for tailoring real-time, individualized treatments.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una condición médica grave que se produce cuando hay sangrado en el espacio subaracnoideo, que es el área entre el cerebro y la membrana que lo recubre, llamada aracnoides. Este espacio normalmente contiene líquido cefalorraquídeo. La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es una emergencia neurovascular que conlleva un alto impacto clínico y social¹. A pesar de los avances en el tratamiento de la rotura aneurismática, la tasa de mortalidad continúa siendo alta, y los sobrevivientes frecuentemente presentan secuelas neurológicas severas². La HSAa puede presentar múltiples complicaciones, sin embargo, el momento en el que se presentan es relativamente predecible (figura 1), lo que en teoría las hace potencialmente prevenibles. Tradicionalmente, se le ha atribuido al vasoespasmo cerebral y a la isquemia cerebral tardía la mayor responsabilidad en la morbilidad y mortalidad de la HSAa, sin embargo, en las últimas dos décadas ha emergido un concepto clave: la injuria cerebral precoz (ICP), como la verdadera gran injuria en la fase inicial de la enfermedad³. Este fenómeno involucra alteraciones hidráulicas, hemodinámicas, inflamatorias, oxidativas y

metabólicas que comprometen de forma global al parénquima cerebral y de forma secundaria a todo el organismo. La comprensión de la ICP es fundamental para redirigir el manejo clínico desde un enfoque centrado en la vasculatura hacia una estrategia de protección cerebral y sistémica integral.

EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA

La HSAa, con una incidencia de 6 a 10 casos por cada 100 000 habitantes por año, representa alrededor del 5% de todos los ataques cerebrovasculares^{4,5}. Sin embargo, es responsable de una proporción mayor de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, particularmente porque afecta a adultos jóvenes^{2,4}. La mortalidad asociada se estima en alrededor de un 25-30%, y cerca del 50% de los sobrevivientes no recuperan una funcionalidad independiente al año del evento^{2,4,6}. Se ha visto que la severidad del daño cerebral en los primeros días posteriores a la ruptura aneurismática predice de manera consistente el desenlace funcional independiente de la presencia o ausencia de vasoespasmo angiográfico⁷.

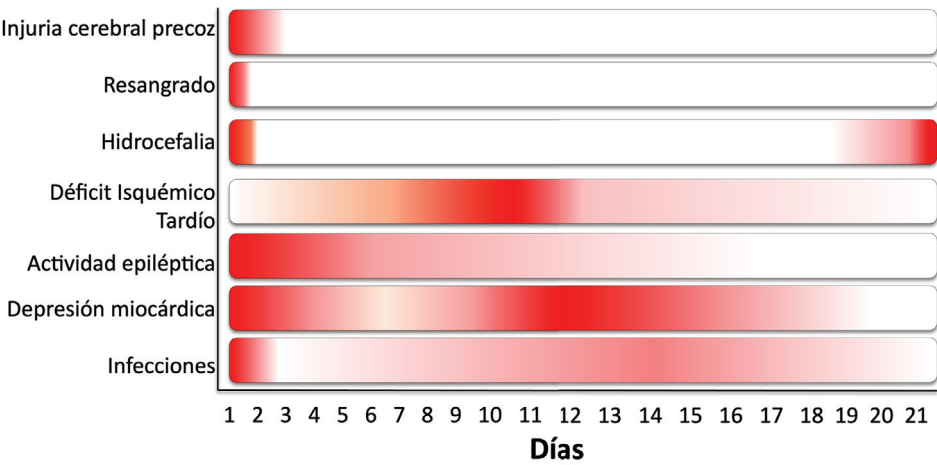


Figura 1. Temporalidad de las principales complicaciones asociadas a la hemorragia subaracnoidea aneurismática.

DEFINICIÓN

La ICP se define como el conjunto de eventos fisiopatológicos que ocurren en las 72 horas posteriores a la ruptura aneurismática⁸. A diferencia de la injuria cerebral tardía, que tiene una aparición más tardía (entre el día 4 y 10), la ICP comienza de forma súbita y responde a múltiples mecanismos simultáneos: mecánicos (aumento de la presión intracraneana), hemodinámicos (isquemia global), inflamatorios (activación glial), oxidativos (estrés mitocondrial), metabólicos (desequilibrio energético), e inmunológicos (respuesta inflamatoria sistémica)^{3,8,10}. El reconocimiento clínico de la ICP es complejo, ya que habitualmente ocurre en pacientes sedados o con bajo nivel de conciencia, por lo que se deben utilizar herramientas de neuromonitoreo avanzado para su evaluación y tratamiento. La ICP se ve con mucha más frecuencia en pacientes con HSA de alto grado, es decir, en pacientes con puntajes de la escala WFNS 4-5. Un estudio con resonancia magnética (RM) hasta los 3 días del sangrado mostró que los pacientes más graves tenían más lesiones isquémicas agudas, asociándose a un peor pronóstico tardío⁷.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INJURIA CEREBRAL PRECOZ

Los eventos fisiopatológicos posteriores a la ruptura aneurismática son múltiples, complejos y multisistémicos, y su presencia conjunta amplifica el daño cerebral. En la tabla 1 se resumen sus aspectos fundamentales.

Hipertensión intracraneana y colapso de la perfusión cerebral

La ruptura aneurismática provoca un aumento explosivo de la presión intracraneana (PIC), con valores que incluso pueden superar la presión arterial media (PAM), lo que genera una disminución crítica de la presión de perfusión cerebral (PPC) y produce isquemia global transitoria¹¹. Su aumento sostenido es uno de los principales determinantes de mal pronóstico neurológico en pacientes con HSA complicada por ICP. La hipertensión endocraneana compromete la PPC, favorece la isquemia tisular, exacerba el edema y puede culminar en herniaciones cerebrales. Este fenómeno además activa cascadas de apoptosis, excitotoxicidad y edema cerebral, incluso aunque se revierta rápidamente. Un mecanismo frecuente de hipertensión endocraneana es la hidrocefalia aguda, provocada por hemoventrículo que es capaz de obstruir la circulación de líquido cefalorraquídeo, habitualmente a nivel del acueducto cerebral (hidrocefalia triventricular), en uno o dos forámenes de Monro (hidrocefalia mono o biventricular) o, menos frecuentemente, los agujeros de Luschka y Magendie (hidrocefalia triventricular)¹².

Disfunción de la barrera hematoencefálica

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo induce una respuesta inflamatoria mediada por IL-1 β , TNF- α y metaloproteinasas de matriz, que alteran las uniones estrechas del endotelio cerebral. Esto conduce a un aumento de la permeabilidad

Aspecto de la Fisiopatología	Descripción del Mecanismo	Impacto y Consecuencias
Hipertensión intracraneana severa	Aumento de la PIC disminuyendo críticamente la PPC.	Isquemia global transitoria, activando cascadas de apoptosis, excitotoxicidad y edema cerebral.
Disfunción de la BHE	Respuesta inflamatoria (IL-1 β , TNF- α y metaloproteinasas de matriz), que alteran las uniones estrechas del endotelio cerebral.	Aumento de la permeabilidad de la BHE, entrada de leucocitos y proteínas al parénquima cerebral, favoreciendo el edema vasogénico y disfunción neurovascular progresiva.
Apoptosis, necrosis y estrés oxidativo	Degradación de la hemoglobina libera hierro y especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan lípidos, proteínas y ADN.	Se activa la vía apoptótica mediante liberación de citocromo C, pérdida de función mitocondrial y activación de caspasas.
Isquemia cortical propagada	Despolarización cortical, que recorre la corteza cerebral a baja velocidad.	Vasoconstricción con hipoperfusión sostenida e hipoxia tisular con daño neuronal.
Alteración de la autorregulación del FSC	El FSC se vuelve pasivo frente a los cambios de PAM.	El cerebro se expone a hipoperfusión o a hiperemia en caso de cifras tensionales bajas o altas.
Crisis epilépticas y estado epiléptico no convulsivo	La sangre en el espacio subaracnoideo y en la corteza facilita las descargas epileptiformes.	Aumento del metabolismo cerebral. Aumento del consumo de O ₂ . Aumento de la PIC EENC perpetúa despolarización neuronal, altera gradientes iónicos y favorece la liberación de glutamato y especies reactivas de oxígeno, conduciendo a disfunción mitocondrial, edema citotóxico y eventualmente muerte celular.

Figura 1. Resumen de fisiopatología de la injuria cerebral precoz.

Abreviaciones: PIC: presión intracraneana; PPC: presión de perfusión cerebral; BHE: barrera hematoencefálica; ROS: Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés); FSC: flujo sanguíneo cerebral; ADN: ácido desoxirribonucleico; PAM: presión arterial media; EENC: estatus epiléptico no convulsivo.

de la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando la entrada de leucocitos y proteínas plasmáticas al parénquima cerebral, favoreciendo el edema vasogénico y la disfunción neurovascular progresiva¹³.

Edema cerebral

El edema cerebral es una característica central de la lesión cerebral precoz y contribuye significativamente al aumento de la presión intracraneana y al daño neuronal. Se desarrolla a través de varios mecanismos. Como se mencionó, hay disfunción de la BHE, lo que favorece la formación de edema vasogénico. Además, la isquemia cerebral global transitoria que sigue a la ruptura aneurismática activa cascadas de excitotoxicidad y apoptosis, y puede generar edema citotóxico, resultado de la falla de la bomba de sodio-potasio y la acumulación de agua al interior de las células¹⁴. La escala SEBES (*Subarachnoid Early Brain Edema Study*) que puntúa el edema cerebral difuso de 0 a 4 puntos, muestra la importancia del edema cerebral precoz como un predictor independiente de resultados desfavorables en pacientes con HSAa, enfatizando la necesidad de monitorearlo y tratarlo activamente¹⁵.

Apoptosis, necrosis y estrés oxidativo

La degradación de la hemoglobina libera hierro libre y especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), los cuales dañan lípidos, proteínas y ADN. Se activa la vía apoptótica mediante liberación de citocromo C, pérdida de potencial mitocondrial y activación de caspasas^{13,14}.

Isquemia cortical propagada

En la HSAa se presenta una despolarización cortical propagada, que se caracteriza por ondas de despolarización neuronal que recorren la corteza cerebral a baja velocidad y desencadenan hipoperfusión sostenida¹⁶. A diferencia de la despolarización cortical benigna de la migraña, en la ICP esta se acompaña de vasoconstricción paradójica, hipoxia tisular y daño neuronal¹⁷.

Alteración de la autorregulación cerebral

La autorregulación cerebral constituye un mecanismo homeostático mediante el cual el cerebro mantiene un flujo sanguíneo relativamente constante a pesar de variaciones en la presión arterial sistémica. En la ICP la autorregulación se ve frecuentemente comprometida, haciendo que el flujo se vuelva pasivo frente a los cambios de PAM¹⁸. Esto expone al cerebro a hipoperfusión en caso de hipotensión relativa y eventualmente a hiperemia si se sobre corrige la presión arterial, lo que incrementa el riesgo de edema cerebral o hemorragias secundarias¹⁹.

Crisis epilépticas y estado epiléptico no convulsivo

En pacientes con HSAa, la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en la corteza cerebral facilita la generación de

descargas epileptiformes, que pueden ser interictales (riesgo de crisis), ictales (crisis autolimitadas) o un franco estado epiléptico (crisis continuas que no ceden de forma espontánea)²⁰. Las crisis provocan un aumento abrupto del metabolismo cerebral, incrementan el consumo de oxígeno, elevan la PIC y pueden alterar la PPC, exacerbando la lesión tisular. El estado epiléptico no convulsivo (EENC) es una entidad particularmente relevante, sobre todo en pacientes en coma o sedados, con una prevalencia hasta del 30% en pacientes con HSAa, especialmente en aquellos de mal grado o con sangrado cortical asociado²¹. El EENC representa una forma de disfunción eléctrica mantenida que perpetúa la despolarización neuronal, altera los gradientes iónicos y favorece la liberación de glutamato y especies reactivas de oxígeno. Estas alteraciones conducen a disfunción mitocondrial, edema citotóxico y eventualmente muerte celular.

Alteraciones sistémicas asociadas

La ruptura aneurismática y la liberación súbita de sangre al espacio subaracnoideo no solo generan una cascada de daño cerebral local, sino también una respuesta multisistémica que amplifica la lesión cerebral, pudiendo provocar un síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a la lesión cerebral aguda²². Los mecanismos implicados incluyen:

- Activación masiva del sistema nervioso simpático, con gran liberación de catecolaminas y presencia de disautonomía²³.
- Liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) producidas en el tejido cerebral dañado, que salen al torrente sanguíneo²⁴.
- Disrupción de la barrera hematoencefálica y alteración del eje neuroinmune^{25,26}.

Los principales sistemas comprometidos son:

Corazón: miocardiopatía por estrés

La respuesta adrenérgica masiva provoca una disfunción miocárdica transitoria, conocida como miocardiopatía neurogénica o síndrome de Takotsubo²³. Se observa en hasta el 20% de los pacientes con HSAa y se asocia con disfunción ventricular, elevación de troponinas y arritmias. Esta disfunción reduce el FSC, perpetuando la hipoperfusión cerebral.

Pulmones: edema pulmonar neurogénico

El aumento de permeabilidad vascular pulmonar inducido por catecolaminas puede desencadenar edema pulmonar neurogénico, caracterizado por hipoxemia aguda e infiltrados alveolares bilaterales, lo que puede estar exacerbado por la miocardiopatía descrita previamente²⁷. Esto afecta el contenido arterial de oxígeno (CaO₂) y, por tanto, la oxigenación cerebral. Por otro lado, frecuentemente estos pacientes presentan atelectasias y eventos aspirativos, alterando más aún el intercambio gaseoso.

Sistema inmune: inmunoparálisis

Se presenta inicialmente una activación del sistema inmune (fase de SIRS) que es seguida por una fase de inmunoparálisis, caracterizada por linfopenia, monocitopenia, disminución del HLA-DR y reducción de la capacidad fagocítica. Esto genera una susceptibilidad elevada a infecciones nosocomiales²⁶.

Riñones e hígado

Hipoperfusión sistémica, estrés oxidativo y el uso de medicamentos nefrotóxicos pueden inducir insuficiencia renal aguda. Paralelamente, puede haber una disfunción hepática hipóxica que se manifiesta como hipertransaminasemia incluso con elevación del índice internacional normalizado (INR) y, en casos graves, encefalopatía hepática, perpetuando la noxa sobre el cerebro²².

Sistema endotelial y coagulación

La disfunción endotelial generalizada favorece un estado procoagulante sistémico, que puede provocar trombosis venosa profunda y microtrombosis cerebral y coagulopatía de consumo con trombocitopenia, alargamiento de las pruebas de coagulación (TTPa e INR)^{28,29}.

En la tabla 2 aparecen sus características principales.

NEUROMONITOREO MULTIMODAL

Como se mencionó, la ICP suele presentarse en pacientes con HSA de alto grado (WFNS IV y V) con manifestaciones clínicas silentes o inespecíficas, especialmente en pacientes sedados o con bajo nivel de conciencia que, como parte de su manejo, van a estar intubados y sedados, por lo que el neuromonitoreo clínico, aunque muy relevante, tiende a perder valor, pero no por ello debe dejar de hacerse de forma seriado. Por ello, el uso de neuromonitoreo multimodal se ha convertido en una herramienta esencial para la detección precoz y manejo fisiológicamente dirigido en las unidades de cuidados neurointensivos⁹. Este grupo de pacientes graves deben ser monitorizados con dispositivos que evalúen de forma continua la homeostasis cerebral, por lo que métodos no invasivos y discontinuos, que sólo estiman de forma indirecta algunos parámetros, como la vaina del nervio óptico o la pupilometría, debieran ser utilizados sólo en la fase inicial de su manejo, antes del ingreso a la unidad de cuidados intensivos o como complemento.

Presión intracraneana (PIC) y presión de perfusión cerebral (PPC)

El monitoreo de la presión intracraneana (PIC) es una de las herramientas fundamentales en el manejo del paciente con HSA grave³⁰. Su importancia radica no solo en la detección precoz de

Sistema Comprometido	Descripción del Mecanismo	Impacto y Consecuencias
General	Ruptura aneurismática y HSA desencadenan una respuesta multisistémica	Síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a ICP. Activación masiva del sistema nervioso simpático (con liberación de catecolaminas y disautonomía). Liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) producidas en el tejido cerebral dañado. Disrupción de la barrera hematoencefálica con alteración del eje neuroinmune.
Corazón	Respuesta adrenérgica masiva.	Disfunción miocárdica transitoria (miocardiopatía neurogénica o síndrome de Takotsubo), con disfunción ventricular, elevación de troponinas y arritmias.
Pulmones	Aumento de permeabilidad vascular pulmonar inducido por catecolaminas.	Edema pulmonar, infiltrados alveolares bilaterales, generando hipoxemia.
Sistema inmune	La activación inicial del sistema inmune (fase de SIRS) es seguida por una fase de inmunoparálisis.	Linfopenia, monocitopenia, disminución del HLA-DR y reducción de la capacidad fagocítica.
Riñones e hígado	Hipoperfusión sistémica, estrés oxidativo y el uso de medicamentos nefro y hepatotóxicos.	Insuficiencia renal y hepática aguda.
Sistema endotelial y coagulación	Disfunción endotelial generalizada.	Favorece estado procoagulante sistémico, que puede provocar trombosis venosa profunda y microtrombosis cerebral y coagulopatía de consumo con trombocitopenia, prolongación de TTPa e INR.

Figura 1. Resumen de fisiopatología de la injuria cerebral precoz.

Abreviaciones: HSA: hemorragia subaracnoidea; IL-6: interleuquina-6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 β : interleuquina 1beta; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; INR: índice normalizado internacional.

hipertensión intracraneana, sino también en su integración con la presión arterial, para tener una medida de la perfusión cerebral con la presión de perfusión cerebral (PPC), siendo la PPC la diferencia entre la PAM y la PIC, lo que integra la hemodinámica sistémica con el estado intracraneano. En pacientes con HSAa, se considera que una PPC inferior a 60 mmHg puede comprometer la perfusión cerebral, especialmente en presencia de autorregulación alterada¹⁹. Sin embargo, una PPC mayor a 60 mmHg no garantiza una perfusión adecuada. Por esto es que, junto a la PIC y a la PPC se debe tener una visión más completa acerca de la perfusión, la autorregulación y la homeostasis cerebral.

Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral

Para el manejo adecuado de pacientes que están sufriendo ICP, es muy importante conocer su estatus autorregulatorio. Existen múltiples modalidades de evaluación de la autorregulación, pero aún no hay claridad acerca de cuál es la mejor en este contexto. El índice PRx es la correlación de Pearson entre las variaciones de la PAM y la PIC³¹. Cuando la autorregulación está intacta, esta correlación es negativa (PRx <0); en cambio, una correlación positiva sugiere pérdida de autorregulación y una mayor vulnerabilidad del parénquima cerebral frente a las oscilaciones hemodinámicas. Valores persistentemente positivos (PRx >0,3) se han asociado con una pérdida de la capacidad reactividad vascular y con peores desenlaces clínicos³¹. El uso de algoritmos como la presión de perfusión cerebral óptima (CPPopt), que identifican la PPC a la cual el PRx alcanza su valor mínimo, permite una individualización hemodinámica precisa, en tiempo real³². Es una herramienta prometedora, aún no hay estudios suficientes que avalen su uso en ICP. En centros que no cuentan con esta tecnología, se puede realizar un *challenge* de hipertensión arterial, en que se aumenta la presión arterial con vasopresores y se evalúa la respuesta de los parámetros de neuromonitoreo³³. En pacientes con autorregulación alterada, al subir la PAM la PIC también va a subir, mientras que, si la autorregulación está conservada, la PIC se va a mantener estable o eventualmente podría bajar. En pacientes con aneurisma no excluido se desaconseja realizar el *challenge* de hipertensión arterial, dado que puede provocar rotura del aneurisma.

Presión parcial de oxígeno tisular (PbtO₂)

La medición directa de la oxigenación tisular mediante sensores de PbtO₂ se considera uno de los indicadores más sensibles del estado de oxigenación cerebral. Valores <20 mmHg se asocian con hipoxia cerebral y peor desenlace funcional³⁴. Estudios como BOOST-II han validado la utilidad de la terapia dirigida por PbtO₂ en trauma, y su aplicación en HSAa está en estudio³⁵. Es un método local, que mide la presión parcial de oxígeno cerebral en torno a 1,8-2 cm³ alrededor del sensor, que se instala idealmente en la zona con mayor probabilidad de injuria rescatable, aun así, un

valor normal no garantiza totalmente una oxigenación del resto del tejido óptima.

NIRS (Espectroscopía cercana al infrarrojo)

La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) permite monitorear en forma continua la saturación regional de oxígeno (rSO₂) en la corteza cerebral. Es un método no invasivo y de bajo costo. Valores <55-60% se han asociado a hipoperfusión cortical y a mayor riesgo de deterioro neurológico³⁶. Es un sistema más regional que la PbtO₂, por lo que evalúa más bien el compartimiento venoso de un área de 1,5 cm³ de tejido cerebral a 1,5 centímetros de profundidad. Aun así, puede haber zonas hipoperfundidas que este método no detecte y, por otro lado, su uso aún no se ha validado totalmente en cuidados intensivos.

Microdialísis cerebral

Esta técnica permite medir metabolitos cerebrales clave: piruvato (sustrato energético), lactato (manifestación del metabolismo anaerobio), glucosa (sustrato energético), glutamato (neurotransmisor que se eleva en la excitotoxicidad) y glicerol (componente de membranas celulares, manifestación de destrucción celular)³⁷. Una LPR (relación lactato/piruvato) >40 indica metabolismo anaerobio, compatible con isquemia o disfunción mitocondrial. Su valor reside en permitir la detección de alteraciones metabólicas antes de que ocurra daño estructural irreversible³⁸.

Electroencefalografía continua (EEGc)

El electroencefalograma es capaz de detectar convulsiones subclínicas, patrones epileptiformes y marcadores de mal pronóstico. En pacientes con ICP, para la mejor detección de crisis epilépticas se requiere la implementación de monitoreo electroencefalográfico continuo (EEGc), debido a que la aparición de los distintos patrones de actividad epiléptica puede no ser inmediato. El EEGc además ayuda para distinguir entre encefalopatía metabólica, disfunción cerebral difusa por ICP o actividad epiléptica sostenida, así como también para el manejo de la sedación y la evaluación de la respuesta a distintas terapias²⁰.

Doppler transcraneal (TCD)

El TCD, por sus siglas en inglés, permite evaluar en forma no invasiva la velocidad de FSC en las arterias principales. En ICP se puede utilizar para calcular el índice de pulsatilidad, útil como parámetro indirecto de PIC elevada³⁹. Se utiliza además para evaluar el estado autorregulatorio junto a los monitores invasivos y la reactividad cerebrovascular por CO₂. El TCD también puede dar información acerca de la perfusión cerebral, si las velocidades medias están bajo 30 cm/s, las diastólicas bajo 20 cm/s y el índice de pulsatilidad es >1,4 se ha asociado a hipoxia tisular cerebral³⁹. En la fase de isquemia cerebral tardía, velocidades >120 cm/s en la arteria cerebral media indican riesgo de vasoespasmo⁴⁰.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS

El abordaje terapéutico de la injuria cerebral precoz (ICP) debe entenderse como una intervención intensiva, dinámica y personalizada, orientada a interrumpir o atenuar los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan tras la ruptura aneurismática. Lejos de una simple estabilización hemodinámica o de una vigilancia neurológica pasiva, se requiere una estrategia integrada, basada en parámetros objetivos obtenidos mediante el neuromonitoreo multimodal.

Optimización de la perfusión cerebral

Uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la ICP es la restauración y mantenimiento de una perfusión cerebral adecuada. La PPC debe mantenerse inicialmente entre 60 y 70 mmHg, válido para una gran cantidad de pacientes. Sin embargo, este umbral no es universal, ya que depende de la integridad de la autorregulación cerebrovascular y de muchos otros factores, por lo que la meta de PPC debe individualizarse. Se debe intentar mantener normovolemia, evitando tanto la hipovolemia con riesgo de hipoperfusión cerebral y de otros órganos, como la hipervolemia, que puede producir congestión pulmonar, inducir edema cerebral y estados de bajo gasto cardíaco por mecanismo de Frank-Starling. Con respecto al uso de vasopresores, la noradrenalina es el vasopresor de elección, está ampliamente aceptado en este contexto, dada su capacidad de incrementar la PAM sin comprometer significativamente el flujo esplácnico. Por otro lado, el FSC puede estar alterado por bajo gasto cardíaco, tanto por volumen sistólico como por frecuencia cardíaca. En este sentido, muchos pacientes se pueden beneficiar del uso de inotrópicos como la dobutamina o milrinona, como también de cronotrópicos puros, como el Isoproterenol. Las metas hemodinámicas deben ser basadas en la perfusión cerebral, cuidando de no sobre exigir al sistema cardiovascular, para así evitar complicaciones (edema pulmonar agudo, arritmias, perpetuar la injuria miocardiopatía, entre otros).

Control de la presión intracraneana y del edema cerebral

El manejo de la PIC debe realizarse de forma escalonada pero rápida y agresivamente¹¹. Las medidas de primer nivel incluyen la elevación de la cabecera a 30°, la alineación neutra del cuello, la sedo-analgesia adecuada y el control riguroso de la temperatura. En casos con PIC persistentemente elevada, se recurre a la sedación profunda con agentes como propofol, que además de su efecto sedante, reduce el consumo cerebral de oxígeno. La osmotherapia constituye otro componente clave en el control del edema cerebral. El manitol y la solución salina hipertónica han demostrado efectividad, y la elección entre uno u otro depende de la condición hemodinámica, osmolaridad sérica y perfil electrolítico del paciente. Si hay hidrocefalia aguda o en situaciones refractarias, el uso de drenaje ventricular externo (DVE) permite

tanto el monitoreo de la PIC como el tratamiento de la hipertensión endocraneana¹². La hiperventilación controlada puede emplearse en contextos de crisis de hipertensión endocraneana, reduciendo la PIC por vasoconstricción cerebral inducida por hipocapnia⁴¹. Sin embargo, esta estrategia debe usarse con cautela, ya que puede reducir la oxigenación cerebral si se emplea de forma prolongada, por lo para utilizarla de forma segura se debe emplear además un monitor de oxigenación cerebral.

Momento de la exclusión del aneurisma

El momento óptimo para la exclusión del aneurisma (mediante clipaje quirúrgico o embolización endovascular) es un factor crítico en el manejo de la HSA y tiene implicaciones directas en la ICP. La reparación temprana del aneurisma, idealmente dentro de las primeras 24-72 horas, se asocia con una reducción significativa del riesgo de resangrado, una de las complicaciones más devastadoras y con mayor mortalidad en la fase aguda. La exclusión precoz permite manejar la hipertensión intracraneana y optimizar la perfusión cerebral de forma más agresiva, sin el temor a un nuevo sangrado. Sin embargo, la decisión del momento preciso debe individualizarse, considerando el estado neurológico y sistémico del paciente, la complejidad del aneurisma y la disponibilidad de recursos especializados. En pacientes con alto grado de HSA y marcada inestabilidad, la exclusión inmediata puede ser arriesgada, y en algunos casos, se puede optar por una estabilización inicial intensiva antes del procedimiento definitivo. Un estudio no demostró beneficio en la exclusión antes de las 24 horas comparado contra 24-72 horas, lo que avala la postura de primero realizar una reanimación cerebral antes de la exclusión del aneurisma⁴². El uso de ácido tranexámico disminuye la tasa de resangrado, pero no se asocia a una disminución de la mortalidad, por lo que su uso en general no se recomienda⁴³. Sin embargo, podría utilizarse en pacientes que van a ser trasladados a centros de mayor complejidad o en pacientes en los que se planifica una exclusión más bien tardía. Una vez que el aneurisma ha sido excluido de la circulación, se puede iniciar la profilaxis para la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular, ya que el riesgo de resangrado se considera bajo.

Optimización de la oxigenación y del metabolismo cerebral

La ICP se caracteriza por una alteración profunda del metabolismo cerebral, que incluye hipoxia tisular, disfunción mitocondrial, acidosis intracelular y un aumento en la relación entre demanda energética y aporte de oxígeno. El mantenimiento de condiciones fisiológicas óptimas es esencial para evitar la progresión del daño celular. La oxigenación cerebral adecuada debe garantizarse desde el ingreso. Si bien se recomienda mantener una PaO₂ superior a 100 mmHg, los valores óptimos deben adaptarse al contexto de cada paciente, idealmente guiados por monitores de oxigenación cerebral. Valores de PbtO₂ <20 mmHg se asocian

con hipoxia neuronal y peores resultados funcionales³⁴. Para optimizar la oxigenación cerebral se debe optimizar el intercambio gaseoso (ajustar FiO_2 , modificar la presión positiva al final de la espiración (PEEP), maniobras de reclutamiento alveolar de forma cuidadosa, kinesiterapia, entre otras), optimizar la PPC, aumentar el FSC o transfusiones con glóbulos rojos. Una forma simple para aumentar el FSC puede ser disminuir la inclinación de la cabeza del paciente, observando cuidadosamente los cambios en la PIC y con el *cuff* del tubo orotraqueal inflado, para evitar eventos aspirativos. Si la PbtO_2 se mantiene baja, otra estrategia es bajar el consumo de oxígeno cerebral aumentando la sedación, guiado por EEGc. El manejo de la hemoglobina es un componente relevante en pacientes con ICP. Si bien no existe un umbral universalmente aceptado, múltiples estudios coinciden en considerar la transfusión de glóbulos rojos si los niveles caen por debajo de 8 g/dl, especialmente si hay signos de hipoxia cerebral, para llevarla a un valor en torno a 10 g/dl pero, sobre todo, a un valor que optimice la oxigenación cerebral^{44,45}. Con respecto a glicemia, debe realizarse un control glicémico efectivo⁶. Tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia se han asociado a un aumento de la morbilidad y mortalidad, siendo particularmente peligrosas en fases agudas de injuria cerebral. El control debe ser estricto, pero evitando fluctuaciones abruptas que puedan inducir estrés celular o rebote metabólico.

Manejo basado en la autorregulación cerebral

Según el estatus autorregulatorio del paciente, la misma medida terapéutica puede tener resultados muy distintos, incluso inversos. Utilizar la autorregulación cerebral como herramienta puede ser beneficioso, tanto en pacientes con autorregulación conservada como alterada. Según el contexto clínico, en caso de que un paciente tenga su autorregulación conservada, se puede inducir hipertensión arterial, para provocar vasoconstricción cerebral y de esta manera bajar la PIC, cuidando de no disminuir la oxigenación cerebral. Por otro lado, en pacientes con autorregulación alterada la misma medida va a provocar vasodilatación pasiva con aumento del FSC, mejorando la PbtO_2 , pero con el riesgo de subir la PIC, por lo que debe ser realizada con mucha precaución. En suma, es de gran relevancia conocer el estatus autorregulatorio del paciente, para muchas veces poder utilizarlo como herramienta terapéutica.

Manejo de la temperatura

La temperatura corporal también debe ser rigurosamente controlada. La fiebre espontánea, común en pacientes con daño neurológico agudo, se ha vinculado a un incremento en la demanda metabólica cerebral, liberación de radicales libres y exacerbación del edema. El uso de antipiréticos o de dispositivos activos de control de temperatura externos o endovascular pueden ser necesarios para mantener la normotermia⁴⁶.

Prevención y manejo de crisis epilépticas

En pacientes con sangrado parenquimatoso, HSAa de mal grado o evidencia de irritación cortical, está indicada la administración profiláctica de anticonvulsivantes, siendo levetiracetam el fármaco de elección por su perfil farmacocinético favorable y bajo riesgo de interacciones. Estudios han demostrado que hasta el 30% de los pacientes con HSAa y alteración de conciencia presentan crisis no convulsivas, cuya detección precoz permite iniciar terapias específicas que disminuyen el riesgo de deterioro neurológico progresivo²¹. El tratamiento del estatus epiléptico requiere un enfoque escalonado, comenzando con benzodicepinas intravenosas más con fármacos anticrisis como levetiracetam, valproato o, en casos refractarios, sedación con profunda con propofol o midazolam bajo vigilancia neuromonitorizada con EEGc.

Soporte sistémico integral

Sistema cardiovascular

El monitoreo hemodinámico debe ser realizado con dispositivos invasivos y/o ecocardiografía seriada, para guiar la reanimación hemodinámica. La hipotensión arterial debe ser tratada agresivamente con aportes de cristaloides y eventualmente con vasopresores. Estados de bajo gasto cardíaco deben ser revertidos con inotrópicos como dobutamina o milrinona, teniendo mayor evidencia la milrinona en la fase de vasospasmo⁴⁶. Las metas de volemicación van dirigidas a llevar al paciente a normovolemia, mientras que las metas de presión arterial y gasto cardíaco son las dirigidas a una óptima perfusión sistémica, pero sobre todo cerebral y no a valores específicos de presión arterial o del gasto cardíaco.

Sistema respiratorio

El manejo de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ICP incluye ventilación mecánica protectora, ajuste de la PEEP y control preciso del balance hídrico. Con respecto al ajuste de la PEEP, si bien es cierto que una PEEP muy alto puede asociarse a hipertensión endocraneana, por otro lado, mejora el intercambio gaseoso y la hipoxemia, por lo que, si se requieren PEEP altos, se debe manejar la hipertensión endocraneana con otras medidas.

Sistema inmunológico

Lo más importante en este sentido es la prevención de infecciones. Para esto lo más efectivo son los paquetes (*bundles*) que incluyen múltiples medidas que evitan las infecciones asociadas a la atención de salud, entre las cuales se cuentan evitar la transmisión de infecciones por el equipo de salud, minimizar los tiempos de dispositivos invasivos y ajustar antibióticos para disminuir resistencia antibacteriana⁴⁸. La neumonía asociada a ventilación mecánica es la complicación infecciosa más frecuente, y su aparición se asocia a un incremento significativo en la mortalidad⁴⁸. Para su prevención se deben utilizar tubos endotraqueales con

aspiración subglótica, aseo diario de la cavidad oral, elevar la posición de la cama a 30–45° si la condición clínica lo permite, cambiar tubuladuras sólo frente a mal funcionamiento y preferir nutrición enteral sobre la parenteral, entre otras^{49,50}. En paciente extubado, se debe evaluar y tratar los trastornos de la deglución.

Función renal y hepática

Se recomienda vigilancia periódica de la función renal, control de electrolitos y ajuste de dosis en antimicrobianos y anticonvulsivantes. La disfunción hepática hipóxica, por su parte, puede manifestarse como hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas y coagulopatía, especialmente en pacientes con hipoxia prolongada, hipotensión o sepsis concomitante²².

Sistema hematológico y hemostático

Se recomienda una monitorización regular del recuento de plaquetas, INR y TTPa. Además, debe considerarse el inicio de profilaxis para trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular, una vez que el riesgo de resangrado se considere bajo, habitualmente después de la exclusión del aneurisma.

CONCLUSIONES

La injuria cerebral precoz (ICP) es hoy reconocida como una de las principales causas de deterioro neurológico y mal pronóstico funcional tras una hemorragia subaracnoidea aneurismática. Lejos de ser un proceso pasivo, constituye una cascada activa de daño cerebral desencadenada en las primeras horas luego de la ruptura

aneurismática, caracterizada por isquemia global, edema cerebral, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, desregulación del flujo cerebral e inflamación neuroinmune. La evidencia indica que la mayor parte del daño neurológico ocurre antes del vasoespasmio angiográfico, lo que obliga a un cambio de paradigma: pasar de un enfoque exclusivamente vascular, reactivo y centrado en el vaso, hacia una estrategia centrada en el cerebro, proactiva y fisiopatológicamente dirigida. Este nuevo modelo se basa en tres pilares fundamentales:

- Neuromonitoreo multimodal continuo, que permita detectar precozmente hipertensión endocraneana, hipoxia cerebral, pérdida de autorregulación, crisis metabólicas y crisis epilépticas subclínicas.
- Intervención terapéutica personalizada, orientada a mantener perfusión, oxigenación y metabolismo cerebral, guiada por parámetros cuantificables y adaptada al perfil dinámico de cada paciente.
- Manejo sistémico integrado, reconociendo la repercusión de la disfunción cardíaca, respiratoria, renal, hepática e inmune sobre la homeostasis cerebral.

El rol del neurointensivista es saber interpretar esta información compleja, anticipar el deterioro antes que se manifieste clínicamente y liderar un equipo multidisciplinario. La ICP, aunque inevitable, es un blanco terapéutico activo que puede ser detectado, caracterizado fisiopatológicamente y tratado, lo que podrá mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA):

Este artículo tuvo colaboración de diversas herramientas de IA en su redacción y revisión ortográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017;377(3):257–266. doi: 10.1056/NEJMcp1605827.
2. English SW. Long-Term Outcome and Economic Burden of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Are we Only Seeing the Tip of the Iceberg? *Neurocrit Care*. 2020;33:37–38. doi:10.1007/s12028-020-00943-1.
3. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341–1353. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600283. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1463.
4. GBD 2021 Global Subarachnoid Hemorrhage Risk Factors Collaborators; Rautalin I, Volovici V, Stark BA, Johnson CO, Kaprio J, et al. Global, Regional, and National Burden of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage: The Global Burden of Disease Study 2021. *JAMA Neurol*. 2025 May 23. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.1522.
5. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):588–597. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006.

6. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Erratum in: *Stroke*. 2023;54(12):e516. doi: 10.1161/STR.0000000000000449.
7. 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):71-78. doi: 10.1136/jnnp-2013-307313.
8. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, Diwan D, Vellimana AK, Osburn JW, et al. Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke*. 2023;54(5):1426-1440. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040072.
9. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2(Suppl 2):S282-S296. doi: 10.1007/s12028-014-0077-6.
10. Topkuru B, Egemen E, Solaroglu I, Zhang JH. Early Brain Injury or Vasospasm? An Overview of Common Mechanisms. *Curr Drug Targets*. 2017;18(12):1424-1429. doi: 10.2174/1389450117666160905112923.
11. Addis A, Baggiani M, Citerio G. Intracranial Pressure Monitoring and Management in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):59-69. doi: 10.1007/s12028-023-01752-y.
12. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):263-270. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.013.
13. Sólár P, Zamani A, Lakatosová K, Joukal M. The blood-brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19(1):29. doi: 10.1186/s12987-022-00312-4.
14. Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:33-41. doi: 10.1007/978-3-211-75718-5_7.
15. 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):137-145. doi: 10.1093/neuros/nyx364.
16. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-447. doi: 10.1038/nm.2333.
17. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al.; COSBID Study Group. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:125-129. doi: 10.1007/978-3-7091-1192-5_26.
18. Lidington D, Wan H, Bolz SS. Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2021;12:688362. doi: 10.3389/fneur.2021.688362.
19. Howells T, Hånell A, Svedung Wettervik T, Enblad P. Vasomotion and Cerebral Blood Flow in Patients With Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage: Cerebrovascular Autoregulation Versus Autonomic Control. *J Neurotrauma*. 2025;42(7-8):700-713. doi: 10.1089/neu.2024.0426.
20. Kurtz P, Claassen J. Continuous EEG Monitoring in the ICU. *Future Neurology*. 2008;3(5):575-558. doi: 10.2217/14796708.3.5.575.
21. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):92-98. doi: 10.1097/01.wnp.0000145006.02048.3a.
22. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):505-514. doi: 10.1097/00003246-199903000-00026.
23. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care*. 2017;38:27-34. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.010.
24. Ohashi SN, DeLong JH, Kozberg MG, Mazur-Hart DJ, van Veluw SJ, Alkayed NJ, et al. Role of Inflammatory Processes in Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2023;54(2):605-619. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.037155.
25. Peeyush Kumar T, McBride DW, Dash PK, Matsumura K, Rubi A, Blackburn SL. Endothelial Cell Dysfunction and Injury in Subarachnoid Hemorrhage. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1992-2006. doi: 10.1007/s12035-018-1213-7.
26. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(10):775-786. doi: 10.1038/nrn1765.
27. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1710-1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101.
28. Shang X, Li X. D-Dimer and the Short-Term Prognosis of Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2024;87(4):188-202. doi: 10.1159/000540163.
29. Chen GR, Yao PS, Liu CB, Shang-Guan HC, Zheng SF, Yu LH, et al. Risk factors of acute coagulation dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Chin Neurosurg J*. 2018;4:28. doi: 10.1186/s41016-018-0135-6.
30. Addis A, Baggiani M, Citerio G. Intracranial Pressure Monitoring and Management in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):59-69. doi: 10.1007/s12028-023-01752-y.
31. Zeiler FA, Donnelly J, Calviello L, Smielewski P, Menon DK, Czosnyka M. Pressure Autoregulation Measurement Techniques in Adult Traumatic Brain Injury, Part II: A Scoping Review of Continuous Methods. *J Neurotrauma*. 2017;34(23):3224-3237. doi: 10.1089/neu.2017.5086.
32. Tas J, Beqiri E, van Kaam RC, Czosnyka M, Donnelly J, Haeren RH, et al. Targeting Autoregulation-Guided Cerebral Perfusion Pressure after Traumatic Brain Injury (COGiTATE): A Feasibility Randomized Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma*. 2021;38(20):2790-2800. doi: 10.1089/neu.2021.0197.
33. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):919-929. doi: 10.1007/s00134-019-05900-x.
34. Gouvea Bogossian E, Battaglini D, Fratino S, Minini A, Gianni G, Fiore M, et al. The Role of Brain Tissue Oxygenation Monitoring in the Management of Subarachnoid Hemorrhage: A Scoping Review. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):229-240. doi: 10.1007/s12028-023-01680-x.
35. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Oxygen Optimization in Severe Traumatic Brain Injury Phase-II: A Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1907-1914. doi: 10.1097/CCM.0000000000002619.
36. Francoeur CL, Lauzier F, Brassard P, Turgeon AF. Near Infrared Spectroscopy for Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-A Concise Review. *Front Neurol*. 2022;13:874393. doi: 10.3389/fneur.2022.874393.
37. Venturini S, Bhatti F, Timofeev I, Carpenter KLH, Hutchinson PJ, Guilfoyle MR, et al. Microdialysis-Based Classifications of Abnormal Metabolic States after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *J Neurotrauma*. 2023;40(3-4):195-209. doi: 10.1089/neu.2021.0502.

38. Spencer P, Jiang Y, Liu N, Han J, Li Y, Vodovoz S, et al. Update: Microdialysis for Monitoring Cerebral Metabolic Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med*. 2020;10(1):100. doi: 10.3390/jcm10010100.
39. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*. 2018;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
40. Sharma S, Lubrica RJ, Song M, Vandse R, Boling W, Pillai P. The Role of Transcranial Doppler in Cerebral Vasospasm: A Literature Review. *Acta Neurochir Suppl*. 2020;127:201-205. doi: 10.1007/978-3-030-04615-6_32.
41. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991;75(5):731-739. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0731.
42. Oudshoorn SC, Rinkel GJ, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, et al. Aneurysm treatment <24 versus 24-72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):4-13. doi: 10.1007/s12028-014-9969-8.
43. Al-Salihi MM, Elazim AA, Al-Jebur MS, Saha R, Siddiq F, Ayyad A, et al. Effect of tranexamic acid on rebleeding, mortality, and hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2025;135:111189. doi: 10.1016/j.jocn.2025.111189.
44. Terrett LA, McIntyre L, Turgeon AF, English SW. Anemia and Red Blood Cell Transfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):91-103. doi: 10.1007/s12028-023-01815-0.
45. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, Carrera E, Fernandez L, Helbok R, et al. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(1):10-6. doi: 10.1007/s12028-010-9357-y.
46. Lin V, Tian C, Wahlster S, Castillo-Pinto C, Mainali S, Johnson NJ. Temperature Control in Acute Brain Injury: An Update. *Semin Neurol*. 2024;44(3):308-323. doi: 10.1055/s-0044-1785647.
47. Lakhali K, Hivert A, Alexandre PL, Fresco M, Robert-Edan V, Rodie-Talbere PA, et al. Intravenous Milrinone for Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: The MILRISPASM Controlled Before-After Study. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):669-679. doi: 10.1007/s12028-021-01331-z.
48. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62(1):80-87; discussion 87. doi: 10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA.
49. Martinez-Revejo R, Tejada S, Jansson M, Ruiz-Spinelli A, Ramirez-Estrada S, Ege D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Med*. 2023;3(4):352-364. doi: 10.1016/j.jointm.2023.04.004.
50. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):687-713. doi: 10.1017/ice.2022.88.