



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

EFFECTOS BENEFICIOSOS DEL SEVOFLURANO SOBRE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

BENEFICIAL EFFECTS OF SEVOFLURANE ON SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Henry Paúl Chasi Chiluisa

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Diego Alejandro Solis Pérez

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

María Victoria Sola Villalva

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Daniela Fernanda Buenaño Vijay

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Gabriela Estefania Cruz Peralta

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15160

Efectos beneficiosos del sevoflurano sobre la hemorragia subaracnoidea

Henry Paúl Chasi Chiluisa¹chasihenry@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-1505-0767>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Diego Alejandro Solis Pérezdsolis237@puce.edu.ec<https://orcid.org/0009-0009-4629-5055>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

María Victoria Sola Villalvavickysolav2@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-7836-7115>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Daniela Fernanda Buenaño Vijaydafersit@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-5204-5038>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Gabriela Estefania Cruz Peraltagabycruz718@hotmail.com<https://orcid.org/0009-0003-9249-2662>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

RESUMEN

El sevoflurano es un anestésico volátil que en los últimos años ha ganado una vital importancia por sus efectos beneficiosos sobre los diferentes tipos de hemorragias cerebrales. Numerosos estudios señalan la eficacia del sevoflurano con efecto protector contra el daño cerebral en diversos dominios. Juega un papel neuroprotector en la hemorragia subaracnoidea (HSA), la lesión cerebral traumática y la lesión por isquemia/reperfusión. Los hallazgos de la investigación actual demuestran que el sevoflurano posee capacidades neuroprotectoras y aclaran que atenúa eficazmente el daño secundario resultante de la HSA a través de vías antiinflamatorias y antiapoptóticas. Más específicamente, se ha observado que el sevoflurano mitiga el vasoespasma arterial, disminuye la trombosis microvascular y alivia el edema cerebral. Por lo tanto, una comprensión profunda de las propiedades neuroprotectoras del sevoflurano es beneficiosa para explorar nuevas soluciones terapéuticas para la HSA y brindar a los médicos modalidades de tratamiento alternativas.

Palabras clave: edema cerebral, inflamación, anestésicos infamatorios, neuroprotección, hemorragias subaracnoidea

¹ Autor Principal

Correspondencia: chasihenry@gmail.com

Beneficial effects of sevoflurane on subarachnoid hemorrhage

ABSTRACT

Sevoflurane is a volatile anesthetic that in recent years has gained vital importance due to its beneficial effects on different types of cerebral hemorrhages. Numerous studies indicate the effectiveness of sevoflurane with a protective effect against brain damage in various domains. It plays a neuroprotective role in subarachnoid hemorrhage (SAH), traumatic brain injury, and ischemia/reperfusion injury. The findings of the current research demonstrate that sevoflurane possesses neuroprotective abilities and elucidate that it effectively attenuates the secondary damage resulting from SAH through anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways. More specifically, sevoflurane has been observed to mitigate arterial vasospasm, decrease microvascular thrombosis, and alleviate cerebral edema. Therefore, a thorough understanding of the neuroprotective properties of sevoflurane is beneficial to explore new therapeutic solutions for SAH and provide clinicians with alternative treatment modalities.

Keywords: cerebral edema, inflammation, inflammatory anesthetics, neuroprotection, subarachnoid hemorrhages

Artículo recibido 11 octubre 2024
Aceptado para publicación: 22 noviembre 2024



INTRODUCCION

Según datos del ministerio de salud de EE. UU. se estima que en 2017, la hemorragia subaracnoidea (HSA) representaba solo el 5% de todos los casos de accidente cerebrovascular en todo el mundo, su tasa de mortalidad es alarmantemente alta, del 44%. Esta afección impone una carga económica significativa tanto a la sociedad como a las familias afectadas.^{1,2,3}

Además, los supervivientes de HSA suelen presentar una variedad de alteraciones neurológicas, que afectan gravemente la capacidad laboral y la calidad de vida del paciente.^{2,3} El tratamiento clínico actual para la HSA grave, incluido el tratamiento médico y quirúrgico, sigue siendo insatisfactorio. El tratamiento del proceso de lesión cerebral se ha visto revolucionado por el descubrimiento del papel esencial del sevoflurano en los últimos años. Sin embargo, el sevoflurano en la HAS rara vez se describe.

Se ha planteado la hipótesis de que el sevoflurano puede tener efectos neuroprotectores contra el daño cerebral inducido por la HSA, lo que luego fue confirmado por una serie de estudios.^{4,5} En esta revisión, describiremos la importancia del tratamiento con sevoflurano en la HSA y exploraremos sus mecanismos potenciales para ofrecer enfoques novedosos para el tratamiento de la HSA.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en las siguientes bases de datos: PubMed, EBSCO, Web of Science, Scopus, Epistemonikos y The Cochrane Library. Se utilizaron las siguientes palabras clave: Cerebral edema; inflammation; inflammatory anesthetics; neuroprotection; subarachnoid hemorrhages; sevoflurane; vasospasmo

combinados entre sí con los operadores booleanos AND, OR y NOT. Los criterios de inclusión fueron artículos en idioma inglés y español, y todos aquellos estudios con énfasis en el uso de sevoflurano sobre hemorragias cerebrales. Se consideraron como criterios de exclusión los estudios anteriores al año 2010 y en los que el no se evidencia utilidad alguna del sevoflurano. Se evaluó el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación de los artículos con las pautas del Centre for Evidence-Based Medicine de la Universidad de Oxford. Para la evaluación de la calidad de reporte de los artículos seleccionados fueron utilizadas las pautas PRISMA, CONSORT Y STROBE.

RESULTADOS

Mecanismo de la hemorragia subaracnoidea

La HSA todavía representa una carga significativa para la sociedad y las familias debido a sus altas tasas de discapacidad y mortalidad.⁶ La mayoría de los casos de HSA espontánea, aproximadamente el 85%, se deben a la rotura de un aneurisma. Otras causas importantes de esta afección incluyen la trombosis venosa cerebral, el traumatismo craneoencefálico, la malformación cerebrovascular, la angiopatía amiloide.²

La HSA causa dos tipos de lesión cerebral: lesión cerebral temprana (LCT) e isquemia cerebral tardía (ICT), que también se conoce como lesión cerebral retardada.² La LCT se refiere a la HSA dentro de las 72 horas posteriores al inicio. Es causada por la destrucción directa del tejido cerebral, incluyendo isquemia global transitoria, hematotoxicidad subaracnoidea y hemorragia.^{8,9} La ICT se refiere a una serie de reacciones complejas que ocurren después de la HSA. Las causas de la LCT son diversas e incluyen microvasoespasmos, microtrombosis, vasoespasmos cerebrales angiográficos, despolarización cortical difusa, respuesta inflamatoria y fallo de la autorregulación cerebral.¹⁰

Si bien la causa exacta de la ICT después de una HSA sigue sin estar clara, las investigaciones sugieren que puede estar relacionada con diversos factores como inflamación, vasoespasmos cerebrales, apoptosis, estrés oxidativo, daño de la barrera hematoencefálica, estrés del retículo endoplásmico y daño cerebral. hinchazón.^{11,12}

La ITC puede surgir en aproximadamente un tercio de los pacientes entre 3 y 14 días después de la HSA, lo que lleva a un deterioro neurológico secundario y retardado. El signo inicial y primario de la HSA es cefalea de manera repentina e intensa, aunque también pueden manifestarse síntomas adicionales como convulsiones, náuseas y vómitos.² Quienes padecen una HSA grave pueden experimentar pérdida del conocimiento momentánea o duradera o presentar manifestaciones neurológicas localizadas deficiencias. Sin una intervención quirúrgica inmediata, las personas que experimentan síntomas secundarios graves de daño cerebral pueden enfrentar consecuencias fatales.^{2,11}

En términos de intervención médica contemporánea, las principales técnicas empleadas para diagnosticar la HSA son la tomografía computarizada de la cabeza y la punción lumbar. Cuando se confirma la HSA, es necesaria una angiografía para identificar la causa subyacente (a menudo como

resultado de la rotura de aneurismas causada por una variedad de factores).^{1,2} La intervención endovascular y el clipaje de aneurismas son dos de los métodos más comunes utilizados para tratar la rotura de aneurismas en HAS.¹¹

A pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos para la HAS aneurismática, la tasa de mortalidad sigue siendo alta, oscilando entre 32% y 67%. Además, las complicaciones graves pueden reducir en gran medida la capacidad de trabajo y la calidad de vida del paciente, lo que supone una pesada carga para su familia.⁷

Mecanismo de acción del sevoflurano

El uso de los diferentes gases, como hidrógeno, sulfuro de hidrógeno y óxido nítrico, ha sido ampliamente estudiada. El sevoflurano, un nuevo inhalante halógeno, es un derivado fluorado del metil isopropil éter. El coeficiente de distribución sangre/gas es de 0,69.18 El sevoflurano es el único anestésico gaseoso que no desencadena respuestas reflejas ni causa irritación de las vías respiratorias durante la inducción por inhalación.

También proporcionó un alto nivel de precisión en el control de la anestesia profunda durante el mantenimiento, con un rápido retorno a la conciencia, con una concentración alveolar mínima del 2%.¹⁸

El sevoflurano, actualmente es la elección de anestésico pediátrico, también es beneficioso para la anestesia en pacientes ambulatorios. Debido a la estabilidad hemodinámica del sevoflurano, no se ha informado que cause arritmias.

Las concentraciones bajas de sevoflurano tienen poco efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral, con una tasa metabólica del 3-4%. Aunque el flúor es uno de los metabolitos del sevoflurano, no se ha informado de nefrotoxicidad definitiva.^{18,19} En comparación con otros anestésicos inhalatorios, el sevoflurano tiene las ventajas de una inducción más rápida, menor irritación respiratoria, menor solubilidad, rápida absorción y depuración, recuperación más rápida después de la cirugía, fácil ajuste de la profundidad de la anestesia, ligera inhibición circulatoria y un cierto efecto relajante muscular.

Los informes existentes han demostrado que el sevoflurano, como vasodilatador, puede reducir eficazmente la lesión secundaria después de una hemorragia subaracnoidea de diversas formas. Aunque las propiedades protectoras del sevoflurano se han estudiado ampliamente, el mecanismo exacto detrás de sus efectos aún requiere más investigación. En esencia, la investigación actual sugiere que la vía de

transducción de señales es el método principal por el cual las células comunican información. Se han identificado numerosas vías de señalización que contribuyen a los efectos neuroprotectores del sevoflurano. Estas incluyen el receptor tipo Toll 4/factor nuclear- κ B, la esfingosina quinasa 1/S1P, Wnt/ β -catenina, fosfoinosítido 3-quinasa/Akt, el canal 1 de K⁺ relacionado con TWiK y las vías de la proteína quinasa B/factor nuclear-factor eritroide 2 2, entre otras.²¹

El sevoflurano puede reducir la respuesta inflamatoria y la apoptosis, inhibir la apoptosis neuronal, reducir el espasmo arterial y la trombosis microvascular, de modo de reducir la edema cerebral, y desempeñar un papel en la protección del tejido cerebral (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos protectores del sevoflurano

Autor	Año	Modelo	Intervención	Resultados
Sorar and Altay ⁵	2019	Avanzado a través de la arteria carótida interna para perforar la arteria cerebral anterior.	Administración de sevoflurano al 1,5% durante 60 min y sevoflurano al 3% durante 30 y 60 min después de la HSA	El sevoflurano mejoró significativamente la función neuroconductual, el edema cerebral y atenuó la muerte de células neuronales en la corteza basal a las 24 horas después de la HSA.
Altay et al. ²¹	2020	Avanzado a través de la arteria carótida interna para perforar la arteria cerebral anterior.	Una hora después de la HSA se administró sevoflurano al 3% de forma continua durante 1 h.	El sevoflurano inhibió significativamente la lesión cerebral temprana al suprimir la apoptosis posterior a la hemorragia subaracnoidea y la inflamación cerebral,

posiblemente a través de la vía relacionada con SphK1.

Beatrice et al. ²² 2021	Avanzó a través de la arteria carótida interna para perforar la arteria cerebral medial.	Recibió 29 ± 8 mg/kg/h y $1,3 \pm 0,4\%$ de sevoflurano con una fase de sedación de 4 h.	La sedación a corto plazo con dosis bajas de sevoflurano después de una hemorragia subaracnoidea in vivo no afectó la presión intracraneal ni la presión arterial media y, al mismo tiempo, puede atenuar la formación temprana de edema cerebral, posiblemente al preservar las uniones adherentes.
---	--	--	--

Elaboración: propia

DISCUSION

Efectos antiinflamatorios

En respuesta a traumatismos, infecciones, toxinas o efectos autoinmunes, las células gliales y astrocitos activan una respuesta inmunitaria que conduce a la inflamación, un proceso patológico común en la mayoría de las enfermedades.²⁸ La hemorragia subaracnoidea desencadena neuroinflamación, que es un factor crucial en la aparición de la LME y las complicaciones posteriores.²⁹ La aparición de la



hemorragia subaracnoidea da lugar a la degradación de los glóbulos rojos, que luego liberan hemoglobina que se escinde para formar hemo libre.

Este hemo libre activa la cascada proinflamatoria mediada por el factor nuclear κ B de la microglía, que a su vez libera factores inflamatorios como la interleucina-1 β y el factor de necrosis tumoral- α .³⁰ En relación con esto, ya en 2004, Nader et al.³¹ demostraron que el sevoflurano, como anestésico, reducía significativamente la expresión plasmática de factores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α y la interleucina-6. Altay et al.²¹ también informaron que el sevoflurano podría reducir eficazmente la respuesta inflamatoria. Demostraron que la administración continua de sevoflurano al 3 % durante 1 hora después de la hemorragia subaracnoidea aumentó significativamente la expresión de la esfingosina quinasa 1 y redujo significativamente la expresión de la ciclooxigenasa 2 en ratones. Por lo tanto, el tratamiento con sevoflurano puede reducir la inflamación cerebral.

Anti-apoptosis

Según investigaciones recientes, la principal forma de daño cerebral secundario tras una hemorragia subaracnoidea es la apoptosis neuronal. Tiene un impacto significativo en la pérdida retardada de neuronas tras lesiones tanto agudas como crónicas del sistema nervioso central.^{15,16} La apoptosis neuronal puede ocurrir a través de dos vías: la vía exógena y la endógena.³⁰ Independientemente de qué vía se active, el resultado final es la escisión de la caspasa 3, el agente específico que desencadena la apoptosis.^{15,16} La regulación de ambas vías la lleva a cabo la familia de proteínas del linfoma de células B 2 (Bcl-2), que incluye Bcl-2 y Bcl-2-associated X (Bax), donde Bcl-2 exhibe un efecto antiapoptótico y Bax exhibe un efecto proapoptótico. Como resultado, Bcl-2, Bax y Caspasa 3 se emplean con frecuencia como marcadores para identificar la apoptosis.^{15,16} Altay et al.²¹ informaron que el tratamiento con sevoflurano redujo significativamente la expresión de caspasa-3 en ratones después de una HSA. Mientras tanto, Sorar et al.⁵ informaron en 2019 que la administración de sevoflurano al 1,5 % durante 60 minutos y sevoflurano al 3 % durante 30 y 60 minutos puede reducir la aparición de edema cerebral después de una HSA al disminuir la apoptosis en las células de la corteza basal.

Reducir el espasmo arterial y la trombosis microvascular después de una HSA

Los efectos beneficiosos de la modulación de la anestesia inhalada se han extendido a la lesión cerebral secundaria después de una HSA experimental.^{21,33} En 2015, un estudio mostró que la modulación de la

anestesia inhalada proporcionó una protección sólida contra el vasoespasmo inducido por la HSA y la miocarditis dilatada, mediada por el factor inducible por hipoxia-1 α derivado del endotelio.³⁰ De manera similar, se ha informado que los anestésicos inhalados reducen muchos eventos fisiopatológicos asociados con la DCI inducida por la HSA, incluido el vasoespasmo de las grandes arterias, la trombosis microvascular y la disfunción autorreguladora.²⁸ En un estudio reciente, Jayaraman et al.²⁷ informaron que el tratamiento con sevoflurano al 2% durante 1 hora después de una HSA en ratones redujo significativamente el vasoespasmo de las grandes arterias, redujo la trombosis microvascular y mejoró la función neurológica. Otras investigaciones clínicas han demostrado que el sevoflurano está relacionado con la mitigación de la reacción inflamatoria del tejido cerebral dañado, así como con la disminución de la constricción arterial y la formación de pequeños coágulos sanguíneos después de una hemorragia subaracnoidea.

CONCLUSIONES

A pesar de los hallazgos del estudio, los mecanismos moleculares precisos por los cuales el sevoflurano mitiga la lesión cerebral traumática después de una hemorragia subaracnoidea y protege el tejido cerebral lesionado después de una lesión cerebral por descompresión siguen sin estar claros. En la actualidad, todavía faltan investigaciones clínicas a gran escala sobre la aplicación del sevoflurano en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea, incluida la determinación de la concentración óptima, el tiempo de administración, la seguridad y la eficacia clínica. Con el desarrollo de la ciencia y la tecnología y la expansión de la investigación, el valor práctico del sevoflurano ha ganado más atención. Esto abarca su capacidad para suprimir las respuestas inflamatorias, reducir el edema cerebral, disminuir la apoptosis neuronal y la mortalidad después de una hemorragia subaracnoidea y aliviar la lesión cerebral traumática y la lesión cerebral por descompresión.

El sevoflurano es una alternativa favorable, dado que el tratamiento intensivo de primera línea para los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática es realizar una cirugía de oclusión del aneurisma bajo anestesia general. Creemos que es necesario investigar más a fondo la combinación de lesión cerebral traumática y lesión cerebral por descompresión con otros agentes neuroprotectores después de una hemorragia subaracnoidea. Se prevé que el uso generalizado del sevoflurano sea útil en el cuidado

y la recuperación de pacientes clínicos, lo que constituye un enfoque potencial para guiar el tratamiento de la HSA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernando SM, Perry JJ. Subarachnoid hemorrhage. *CMAJ*. 2017;189:E1421. doi: 10.1503/cmaj.170893
2. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389:655–666. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30668-7.
3. Tawk RG, Hasan TF, D'Souza CE, Peel JB, Freeman WD. Diagnosis and treatment of unruptured intracranial aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:1970–2000. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.005
4. Liang TY, Peng SY, Ma M, Li HY, Wang Z, Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res*. 2021;11:152–154. doi: 10.4103/2045-9912.318860
5. Sorar M, Altay O. Subarachnoid hemorrhage and sevoflurane. *Turk Neurosurg*. 2020;30:354–360. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.24788-18.1
6. Beltowski J. Synthesis, metabolism, and signaling mechanisms of hydrogen sulfide: an overview. *Methods Mol Biol*. 2019;2007:1–8. doi: 10.1007/978-1-4939-9528-8_1.
7. Sharma D. Perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*. 2020;133:1283–1305. doi: 10.1097/ALN.0000000000003558.
8. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B, et al. Emerging markers of early brain injury and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;107:148–159. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.114.
9. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–1737. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.
10. Kamp MA, Steiger HJ, van Lieshout JH. Experimental aneurysmal subarachnoid hemorrhage: tiding over. *Transl Stroke Res*. 2020;11:1–3. doi: 10.1007/s12975-019-00726-7.



11. Van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018;41:917–930. doi: 10.1007/s10143-017-0827-y.
12. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1341–1353. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600283.
13. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28:399–414. doi: 10.1179/016164106X115008
14. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2012;97:14–37. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.02.003.
15. Hu HW, Chen ZG, Liu JG, Chen G. Role of hydrogen in traumatic brain injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021;11:114–120. doi: 10.4103/2045-9912.314331.
16. Lu D, Wang L, Liu G, et al. Role of hydrogen sulfide in subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28:805–817. doi: 10.1111/cns.13828
17. Shin SS, Hwang M, Diaz-Arrastia R, Kilbaugh TJ. Inhalational gases for neuroprotection in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2021;38:2634–2651. doi: 10.1089/neu.2021.0053.
18. Gilsanz F, Celemín R, Blanc G, Orts MM. Sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1996;43:243–248.
19. De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Res.* 2015;4:626. doi: 10.12688/f1000research.6288.1.
20. Palanca BJA, Avidan MS, Mashour GA. Human neural correlates of sevoflurane-induced unconsciousness. *Br J Anaesth.* 2017;119:573–582. doi: 10.1093/bja/aex244.
21. Altay O, Suzuki H, Altay BN, Calisir V, Tang J, Zhang JH. Isoflurane versus sevoflurane for early brain injury and expression of sphingosine kinase 1 after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett.* 2020;733:135142. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135142.
22. Beck-Schimmer B, Restin T, Muroi C, Roth Z'Graggen B, Keller E, Schläpfer M. Sevoflurane sedation attenuates early cerebral oedema formation through stabilisation of the adherens junction protein beta catenin in a model of subarachnoid haemorrhage: a randomised animal study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37:402–412. doi: 10.1097/EJA.0000000000001161.



23. Li B, Sun J, Lv G, et al. Sevoflurane postconditioning attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via protein kinase B/nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 pathway activation. *Int J Dev Neurosci*. 2014;38:79–86. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.08.005
24. Pan L, Yang F, Lu C, Jia C, Wang Q, Zeng K. Effects of sevoflurane on rats with ischemic brain injury and the role of the TREK-1 channel. *Exp TherMed*. 2017;14:2937–2942. doi: 10.3892/etm.2017.4906.
25. Shi CX, Ding YB, Jin FYJ, et al. Effects of sevoflurane post-conditioning in cerebral ischemia-reperfusion injury via TLR4/NF- κ B pathway in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:1770–1775. doi: 10.26355/eurrev_201803_14595.
26. Wen XR, Fu YY, Liu HZ, et al. Neuroprotection of sevoflurane against ischemia/reperfusion-induced brain injury through inhibiting JNK3/Caspase-3 by enhancing Akt signaling pathway. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1661–1671. doi: 10.1007/s12035-015-9111-8
27. Jayaraman K, Liu M, Zipfel GJ, Athiraman U. Sevoflurane and desflurane exposures following aneurysmal subarachnoid hemorrhage confer multifaceted protection against delayed cerebral ischemia. *Biomedicines*. 2021;9:820. doi: 10.3390/biomedicines9070820.
28. Zheng VZ, Wong GKC. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage: a review. *J Clin Neurosci*. 2017;42:7–11. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.001.
29. Pan P, Xu L, Zhang H, et al. A review of hematoma components clearance mechanism after subarachnoid hemorrhage. *Front Neurosci*. 2020;14:685. doi: 10.3389/fnins.2020.00685.
30. Zeyu Z, Yuanjian F, Cameron L, Sheng C. The role of immune inflammation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Exp Neurol*. 2021;336:113535. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113535.

