



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Papel de la Hiperoxia en
el Ictus de Territorio Anterior**

D. Héctor Vargas López

2017

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



D. L. Fernando Carballo Álvarez, Catedrático de Universidad del Área de Medicina Interna y **Presidente Comisión Académica programa doctorado** * en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "PAPEL DE LA HIPEROXIA EN EL ICTUS DE TERRITORIO ANTERIOR", realizada por D. Héctor Vargas López, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Miguel Fernández Vivas y D. Domingo Pascual Figal, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 1 de junio de 2017, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 1 de junio de 2017

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D. Héctor Vargas López

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



Código seguro de verificación: RUxFMndi-1pXesW/A-FKX1AFY-xfElyz35



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
FACULTAD DE MEDICINA

PAPEL DE LA HIPEROXIA EN EL ICTUS DE TERRITORIO ANTERIOR

MEMORIA PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA
Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Héctor Vargas López, Licenciado en Medicina y Cirugía

Murcia, junio 2017

AGRADECIMIENTOS

Nadie dijo que fuera fácil... ni rápido... y efectivamente, tras estos años de duro trabajo, si hay personas que me vienen a la cabeza sin duda sois vosotros.

Momentos difíciles gobernados con voluntad indestructible sólo al alcance de unos pocos. Deuda insalvable, compañero, la que tengo contigo. Todo un ejemplo de profesionalidad, dedicación y maestría.

Tiempo preciado, el vuestro, del que me he adueñado tantas veces sin compasión, el que me ha permitido llegar al final d esta historia.

Mano tendida firme. Esfuerzo y apoyo sin contra prestaciones. Inmejorables como padres con los que intento mantenerme a la altura.

Energía desmedida. Alegría desbordante que inunda los días. Locos bajitos que llenan mi vida y me animan a seguir.

Luz vibrante. Comprensión cálida y cercana, que ilumina incluso la noche más cerrada. Compañera de camino perfecta de esta travesía que emprendimos juntos, en la que, gracias a ella, sigo sin rozar el suelo.

Gracias a todos.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
I. INTRODUCCIÓN	10
I.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS.....	10
I.2 CARGA ASISTENCIAL Y COSTE QUE SUPONEN LAS ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES PARA EL SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL.....	12
I.2.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.	16
I.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL.....	18
I.3.1 ANATOMÍA FUNCIONAL.....	19
I.3.1.1 CIRCULACIÓN COLATERAL.....	19
I.3.1.2 MICROCIRCULACIÓN.....	20
I.3.1.3 CONCEPTO DE PENUMBRA ISQUÉMICA.....	21
I.3.2 MECANISMOS DE REGULACIÓN CEREBROVASCULAR.....	23
I.3.2.1 REGULACIÓN ENDOTELIAL. CONCEPTO DE UNIDAD NEUROVASCULAR	23
I.3.2.2 AUTORREGULACIÓN CEREBRAL	25
I.3.2.3 DAÑO CELULAR EN EL PROCESO ISQUÉMICO.....	29
I.3.3 GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES	31
I.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EN EL ICTUS. TC MULTIMODAL.....	34
I.5 EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS	38
I.5.1 TROMBOLISIS INTRAVENOSA.....	40
I.5.2 TROMBOLISIS INTRAARTERIAL.....	41
I.5.3 TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA	42

I.6	OXIGENOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL ICTUS.....	50
II.	OBJETIVOS.....	54
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	56
III.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	56
III.2	METODOLOGÍA.....	63
III.3	MODELO ESTADÍSTICO	64
III.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	66
III.5	ANEXO 1. ACTIVACIÓN CÓDIGO ICTUS	67
III.5.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	67
III.5.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	67
III.6	ANEXO 2. MEDIDAS TERAPÉUTICAS.....	68
III.7	ANEXO 3. TROMBOLISIS INTRAVENOSA.....	69
III.7.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	69
III.7.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	69
III.8	ANEXO 4. TROMBECTOMÍA MECÁNICA.....	71
III.8.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	71
III.8.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	72
III.9	ANEXO 5. MANEJO ANESTÉSICO	74
IV.	RESULTADOS	77
IV.1	POBLACIÓN DE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INGRESADOS EN UCI.....	77
IV.2	POBLACIÓN DE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO DE TERRITORIO ANTERIOR TRATADOS CON TIAM	79
IV.2.1	CARACTERÍSTICAS BASALES.....	79

IV.2.2 SITUACIÓN CLÍNICA EN EL MOMENTO DE LA ATENCIÓN MÉDICA	81
IV.2.3 DATOS RELACIONADOS CON LA TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA. TASA DE RECANALIZACIÓN	83
IV.2.4 SUPERVIVENCIA Y RECUPERACIÓN FUNCIONAL. ESCALA DE RANKIN.....	85
IV.2.5 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN	87
V. DISCUSIÓN	95
VI. CONCLUSIONES	115
VII. BIBLIOGRAFÍA	117

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[Ca ²⁺] _i	Concentración de calcio intracelular
AAS	Ácido acetil salicílico
ACM	Arteria cerebral media
ACT	Tiempo de coagulación activado
AHA	American Heart Association
AMPA	α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATP	Adenosín trifosfato
BBB	Blood brain barrier
BHE	Barrera hematoencefálica
BIS	Índice biespectral
Ca ²⁺	Calcio
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CBF	Flujo sanguíneo cerebral
CCAA	Comunidades Autónomas
CDO ₂	Entrega cerebral de oxígeno
Cl ⁻	Cloro
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
CO ₂	Dióxido de carbono
ECV	Enfermedades cerebrovasculares
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FSC	Flujo sanguíneo cerebral

GCS	Glasgow Coma Scale
GRD	grupo relacionado por el diagnóstico
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
Hb	Hemoglobina
HCUVA	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
HTA	Hipertensión arterial
IV	Intravenoso
K ⁺	Potasio
L-Arg	L-arginina
LIF	Factor inhibidor de la leucemia derivado del endotelio
LOX	Lipoxigenasa
LVO	Large vessel occlusion
MCA	Arteria cerebral media
Mg ²⁺	Magnesio
MM	Missmatch
mRS	Escala modificada de Rankin
Na ⁺	Sodio
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
O ₂	Oxígeno
O ₂ ⁻	Radical superóxido
OH ⁻	Radical hidroxilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONOO ⁻	Radical peroxinitrilo
OR	Odds Ratio
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PAM	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PIC	Presión intracraneal
PPC	Presión de perfusión cerebral
PtiO ₂	presión tisular de oxígeno

RM	Resonancia magnética
RO [•]	Radical alcoxi
r-proUK	pro-uroquinasa recombinante
rt-PA	activador del plasminógeno tisular recombinante
RVC	Resistencias vasculares cerebrales
satO ₂	Saturación de oxígeno
SG	Segundos
SNC	Sistema nervioso central
TC	Tomografía computerizada
TIA	Trombolisis intraarterial
TIAM	Trombolisis intraarterial mecánica
TP	Tiempo hasta el pico
TTM	Tiempo de tránsito medio
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VSC	Volumen sanguíneo cerebral

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ICTUS

En el análisis de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cerebrovasculares (ECV) representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental y la primera causa de discapacidad física en personas adultas. Más de 15 millones de personas al año, el equivalente a una de cada 400 personas, sufren un ictus en el mundo ¹.

Las ECV son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización. En España, en los últimos años, está observando un leve ascenso en la incidencia, explicado principalmente por el envejecimiento de la población. En relación al resto de Europa, la prevalencia de ictus en España es intermedia, con una distribución similar al resto del continente por sexo y edad ². La incidencia de las ECV en nuestro medio ha sido evaluada en distintos estudios que presentan una gran variabilidad entre ellos, tanto en la metodología como en los límites de edad considerados. Uno de los últimos trabajos epidemiológicos publicados en España, el estudio IBERICTUS, estima que en España cada año se producen 187 nuevos casos de ECV por cada 100.000 habitantes, lo que supone que alrededor de 80.000 personas cada año sufren algún tipo de accidente cerebrovascular, siendo la incidencia mayor en hombres que en mujeres, alcanzando su pico máximo a los 85 años. Así, aproximadamente 30 casos por 100.000 corresponden a isquemia cerebral transitoria, y 150 por

cada 100.000 a ictus. De éstos, el 80% son isquémicos, mientras que el 20% son de origen hemorrágico ³.

En base al registro EPICES I, el mayor registro español de base hospitalaria de pacientes con ECV, con casi 6200 pacientes, la incidencia de hemorragia intracerebral fue del 12.4%, mientras que la de ictus isquémico fue del 87,6%, entre el año 2008 y 2009. Entre aquellos que presentaron un evento isquémico, el 28.4% fue diagnosticado de ictus aterotrombótico por afectación de grandes vasos, el 26,2% fue de origen cardioembólico, el 22,5% fue por oclusión de pequeño vaso, el 20,7% de etiología indeterminada y el 2,4% por otras causas menos frecuentes ⁴.

Los últimos datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del Instituto Nacional de Estadística del año 2014 (la última disponible hasta la fecha) registraron 118.146 casos de ECV lo que correspondería con una incidencia de 254 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la 2º causa de morbilidad en España ⁵.

Por otro lado, teniendo en cuenta la estadística de defunciones según la causa de muerte en 2014, de los 395.830 fallecimientos registrados en España, un 6.97 % fueron causados por enfermedades cerebrovasculares. Esto constituye la segunda causa de defunción en la población general, con 27.579 casos, y la primera en mujeres, lo que da idea de la carga de morbimortalidad que aún representa este grupo de enfermedades ⁶.

Según el Centro Nacional de Estadística, a fecha de 2013, la distribución del ictus agudo en España es desigual, con una mayor incidencia en Asturias y La Rioja, con 163 y 128 casos por cada 100.000 habitantes. En la Región de Murcia, existen 93 casos por cada 100.000 habitantes ⁷.

I.2 CARGA ASISTENCIAL Y COSTE QUE SUPONEN LAS ENFERMEDADES VASCULARES CEREBRALES PARA EL SISTEMA SANITARIO ESPAÑOL

En los últimos años se ha conseguido un descenso gradual de la mortalidad por ictus gracias al desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. Aun así, en el año 2014 se registraron 27579 muertes por ECV, de las cuales el 93% se produjeron en mayores de 65 años (fig. 1B), lo que representa una media de casi 10 años de vida perdidos ⁷. Esta mejora en los resultados de mortalidad, tiene como contrapartida, que la ECV no mortal es una causa importante de discapacidad, sobre todo en ancianos, lo que supone una importante disminución en la calidad de vida. De los supervivientes, el 60% viven en condiciones razonablemente buenas o con déficits moderados, y el 40% restante queda completamente incapacitado tras el accidente cerebrovascular ⁸. Según la Sociedad Española de Neurología, la asistencia precoz al ictus puede disminuir la mortalidad en un 20 % y reducir también el porcentaje de pacientes que quedarán incapacitados. El ictus es la primera causa de ingreso hospitalario por enfermedad neurológica y la causa más frecuente de demanda asistencial en los servicios de urgencias por enfermedad neurológica grave ⁷. Esta patología, por lo tanto, conlleva grandes cargas socio-económicas, en términos de atención sanitaria y servicios sociales que se estima que seguirá aumentando en los próximos años, debido, además, al envejecimiento de nuestra población y a que el número de casos de ictus aumenta con la edad ⁵.

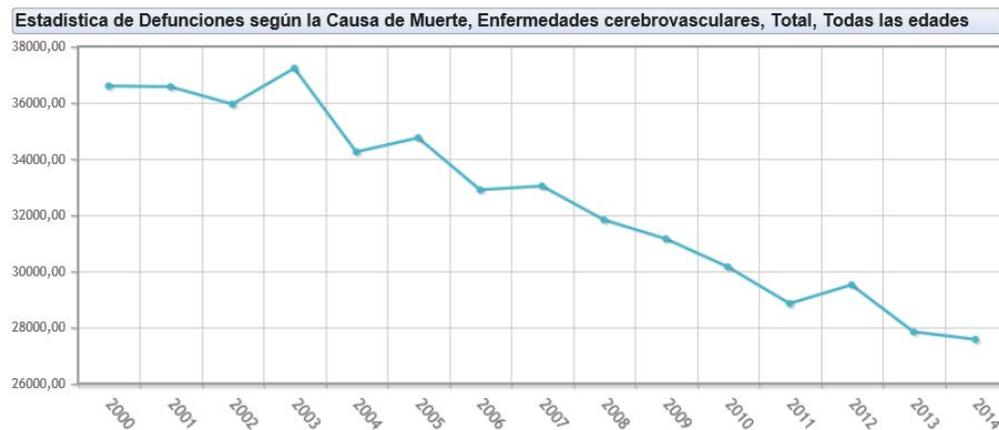


Fig1.A) Mortalidad bruta atribuida a enfermedad cerebrovascular. Período 2000-2014. Centro Nacional de Epidemiología.



Fig. 1B) Mortalidad bruta por rangos de edad en 2011. Centro Nacional de Epidemiología.

La estancia media hospitalaria del paciente con ictus, en año 2013, último registro emitido por el Centro Nacional de Epidemiología, se situó entre 8-9 días. El coste de hospitalización por proceso, asignado al grupo relacionado por el diagnóstico (GRD), se estimó en el año 2013 en 3366€⁷.

Pero el gasto, si incluye la recuperación de las secuelas, se extiende más allá del alta, sin olvidar los costes de los cuidados informales, superiores la mayoría

de las veces a los costes sanitarios directos, ni la disminución de la calidad de vida tanto del paciente como del cuidador. En el caso del ictus, la familia aporta el trabajo equivalente al de cinco cuidadores en una residencia, y en muchos casos el cuidador principal debe renunciar a su trabajo y tiempo de ocio para dedicarse al enfermo ⁹.

En Europa, el ictus ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad. Así, en Alemania, el coste en 2006 de un paciente con un primer ictus que sobrevive al primer año se tasó en 18.517€, de los cuales el 37% se atribuyó a la rehabilitación. El importe asistencial total a lo largo de la vida de este paciente se estimó en 43.129€ ¹⁰. Internacionalmente, los costes directos del infarto cerebral constituyen el 3% del gasto sanitario, siendo esta cantidad similar en distintos países ¹¹.

GRD AP v.23 14 **ICTUS CON INFARTO**
 CDM 1 Enfermedades y trastornos del sistema nervioso
 Tipo GRD Médico

Año 2013

Datos generales

Tipo de GRD	Médico
Número de altas	39.557
Número de altas depuradas	37.235
Estancia media	8,38
Estancia media depurada	6,90
Coste medio	3.366,91
Peso relativo español	0,7187
Mortalidad (Porcentaje)	5,98

Distribución por grupos de edad

Edad	Altas	Porcentaje
Menos de 1 año	1	0,00
01-14 años	34	0,09
15-44 años	1.030	2,60
45-64 años	7.546	19,08
65-74 años	8.356	21,12
Más de 74 años	22.590	57,11
Total	Altas	100,00

Distribución por sexo

Sexo	Altas	Porcentaje
Mujer	18.399	46,51
Varon	21.154	53,48
Otros	4	0,01
Total	39.557	100,00

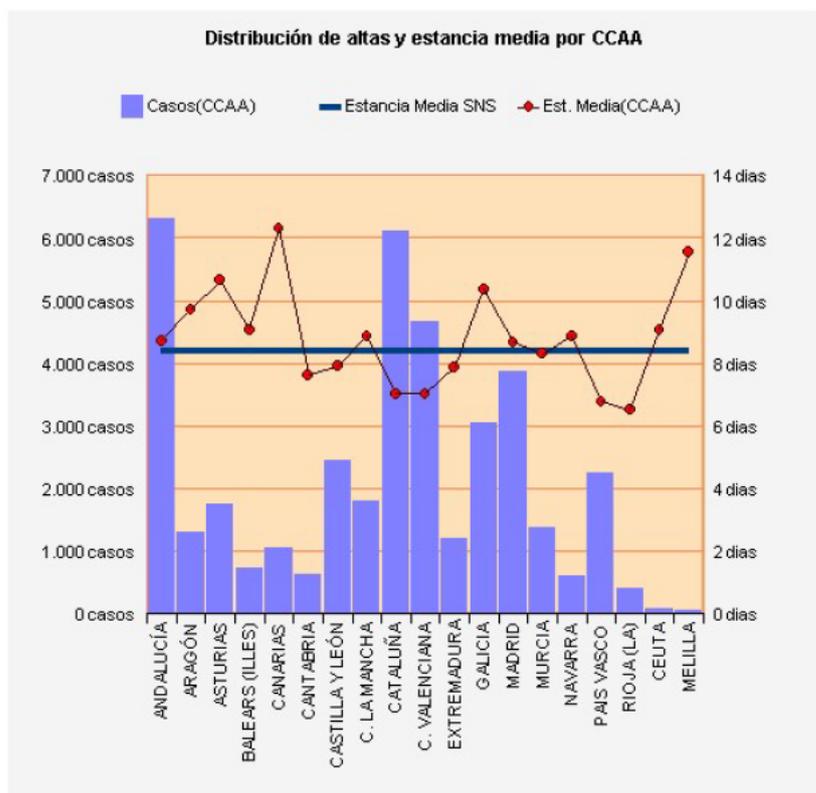


Fig 2) Estadísticos de referencia según GRD para ictus agudo. Datos elaborados a partir del CMBD de altas hospitalarias. Centro Nacional de Epidemiología

I.2.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

La hipertensión arterial es el factor de riesgo más común tanto en el accidente cerebrovascular isquémico (67%) como en el ictus hemorrágico (69%), seguida de la dislipidemia y la diabetes mellitus (figura 3). La enfermedad arterial periférica y la hipertensión arterial son los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más asociados a los episodios aterotrombóticos; la fibrilación auricular a los ictus cardioembólicos, y la obesidad y la hipertensión arterial a los lacunares⁴.

El mal control de estos FRCV se relaciona con una mayor probabilidad de recurrencia del ictus y de sufrir un episodio en otro territorio vascular.

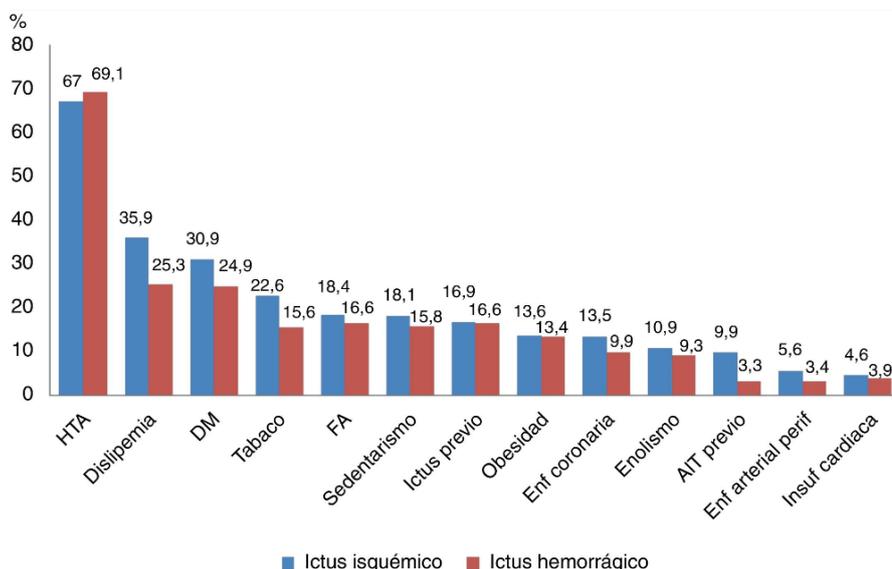


Fig 3) Prevalencia de los factores de riesgo vascular según la clasificación del ictus (isquémico/hemorrágico)

En España estamos lejos de conseguir un control óptimo de los FRCV, sobre todo en la prevención secundaria de las ECV, como se refleja en los estudios publicados en los últimos años:

Así, según el estudio ICTUSCARE, en 2010, la consecución de los valores recomendados fue del 17,6% en el caso de la hipertensión arterial (HTA), del 29,8% en el colesterol-LDL, del 74,9% en el hábito tabáquico y del 50,2% en la diabetes mellitus ¹².

El estudio Ebrictus[®] que incluyó a un total de 553 pacientes con un primer episodio de ECV, también reflejó que el porcentaje de FRCV tratados es inferior a su prevalencia, siendo la dislipidemia el peor controlado. Recibieron tratamiento específico el 88% de los pacientes hipertensos, el 74% de los diabéticos, el 45,6% de los dislipidémicos, y se prescribió algún fármaco antitrombótico al 72% de los pacientes ¹³.

De acuerdo con hallazgos, el subestudio III del registro EPICES, que describió la percepción del neurólogo sobre el grado de control de los FRV en pacientes en prevención secundaria de ictus, confirmó el mal control de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares: 37,9% hipertensión arterial, 40% diabetes, 26,1% dislipidemia, 74,3% tabaquismo, 77,8% enolismo, 70,8% obesidad, 19,7% sedentarismo y 39,7% anticoagulación ¹⁴.

I.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

Como ya se ha comentado, en los países desarrollados, la mayor parte de los ictus, en torno al 85%, son de tipo isquémico, y se producen por compromiso del flujo en relación con aterotrombosis o por oclusión súbita de alguna de las grandes arterias cerebrales por fenómenos embólicos. El 15 % restante son de tipo hemorrágico, y se originan por rotura vascular, e incluyen las hemorragias intraparenquimatosas y las hemorragias subaracnoideas. Esta distribución de incidencia varía considerablemente dependiendo de la situación socioeconómica del país a considerar. Así en los países con una tasa de ingresos media o baja, la incidencia del ictus isquémico se sitúa aproximadamente entorno al 68%, mientras que la de ictus hemorrágico asciende hasta el 32% ¹⁵.

Cuando el flujo sanguíneo es insuficiente se afecta el metabolismo y la funcionalidad normal de las células cerebrales del foco isquémico. En base al grado de isquemia se puede llegar a la muerte celular y la pérdida irreversible de su funcionalidad, lo que se conoce como infarto cerebral.

I.3.1 ANATOMÍA FUNCIONAL

I.3.1.1 CIRCULACIÓN COLATERAL

El cerebro es responsable de una gran parte del metabolismo corporal y recibe aproximadamente el 20% del gasto cardiaco, aunque sólo constituye el 2% del peso corporal total. En cambio carece de un sistema de almacenamiento de sustratos energéticos que pueda suplir de forma eficiente la falta de aporte glucosa y oxígeno ante algún evento isquémico. Por este motivo, el cerebro humano depende absolutamente del aporte continuado de sangre. Tras 10 segundos de isquemia cerebral global puede existir pérdida de consciencia; a partir de 20 segundos, se interrumpe la actividad eléctrica, y después de pocos minutos se desarrollan déficits neurológicos severos e incluso se puede ocasionar la muerte. Existen mecanismos para intentar preservar el flujo sanguíneo en las zonas isquémicas, fundamentalmente gracias a la existencia de abundantes anastomosis arterio-arteriales, como el polígono de Willis y las anastomosis leptomeníngicas de Heubner. Cuando estos sistemas son insuficientes es cuando se desarrolla el daño cerebral isquémico ¹⁶.

El polígono de Willis permite la redistribución del aporte sanguíneo en caso de compromiso vascular extracraneal. Al aumentar la resistencia al flujo en estas arterias, desciende la presión de perfusión en el polígono de Willis, y si la capacidad de autorregulación se sobrepasa, disminuye el flujo sanguíneo, fundamentalmente en las ramas más periféricas.

Por otro lado, la red pial de las anastomosis de Heubner conforman una extensa red de anastomosis que cubre la superficie externa cerebral. Las arterias perforantes representan 1/3 de la resistencia vascular en el cerebro,

mientras que las arterias piales representan 2/3, lo que indica que los vasos de superficie tienen el mayor impacto en el suministro de sangre al cerebro ¹⁷

Este entramado determina la extensión y la intensidad del foco isquémico que se produce por la oclusión de una arteria distal a su origen en el polígono de Willis. La eficiencia de este sistema de ramas colaterales, que son adyacentes al foco isquémico y que no se encuentra ocluidas, es proporcional al número y al diámetro de las anastomosis. La variabilidad individual de estos mecanismos reguladores condiciona que una misma oclusión vascular pueda provocar lesiones con diferentes grados de severidad.

La reducción de la presión de perfusión normal que se produce cuando el aporte sanguíneo colateral es insuficiente, puede compensarse durante algún tiempo gracias a la dilatación de los vasos de resistencia. Esta vasodilatación se intensifica como consecuencia de la lactoacidosis provocada por la estimulación del metabolismo anaeróbico. Una vez los vasos de resistencia están completamente dilatados, la autorregulación es inexistente, y el flujo sigue pasivamente las fluctuaciones de la presión arterial sistémica ¹⁸.

I.3.1.2 MICROCIRCULACIÓN

La tortuosidad de los capilares cerebrales es lo que la distingue del resto de lechos vasculares, así como la alta velocidad de flujo de los eritrocitos, que se sitúa entre 0.3 y 3.2 mm/sg. Esta amplitud nos muestra que existe una gran heterogeneidad entre redes microvasculares, incluso entre capilares dentro de una misma red. Así, la perfusión puede llegar a detenerse, pero nunca más allá de unos pocos segundos.

Durante la isquemia, la ausencia de flujo capilar sostenido, condiciona la severidad de la hipoxia del parénquima cerebral.

El factor más determinante en el transporte de oxígeno tisular cerebral es el tiempo de tránsito vascular, que se refiere a la diferencia de tiempo entre la entrada arterial y la salida venosa, siendo directamente proporcional a la longitud del vaso, e inversamente proporcional a la velocidad de flujo. A mayor tiempo de tránsito, menor aporte sanguíneo al tejido y mayor riesgo de hipoxia. En condiciones normales, los eritrocitos poseen una mayor velocidad de flujo que el plasma, siendo el tiempo de tránsito 2.5 veces más corto, lo que se conoce como efecto Fahraeus ¹⁹.

Así, la irregularidad del patrón capilar y el alto flujo de los eritrocitos permiten reducir el tiempo de tránsito, y constituyen un mecanismo compensador en caso de compromiso vascular, como puede ser en el caso del ictus.

La determinación del tiempo de tránsito microvascular será fundamental, como veremos más adelante, para diferenciar entre área de infarto y área cerebral potencialmente salvable, denominada penumbra isquémica, mediante técnicas de imagen, y que marcará la actitud terapéutica en el caso de ictus agudo.

I.3.1.3 CONCEPTO DE PENUMBRA ISQUÉMICA.

Tras la oclusión arterial, las áreas de isquemia no son homogéneas. Se delimita un núcleo central profundamente isquémico que evolucionará irreversiblemente a infarto, y unas zonas alrededor con un nivel de afectación menor, cuyas células permanecen estructuralmente intactas, aunque funcionalmente inactivas. Esta zona perifocal se denomina penumbra isquémica e incluye un área de oligoemia benigna, que se recuperará

espontáneamente, y un área que progresará a infarto a menos que se instaure un adecuado tratamiento de reperfusión. La progresión de penumbra a infarto está determinada por la duración de la isquemia, el grado de circulación colateral y el estado funcional y metabólico previo de la célula. Desde el punto de vista clínico, el área de penumbra constituye la diana de tratamiento más relevante y el foco de la mayor parte de las investigaciones.

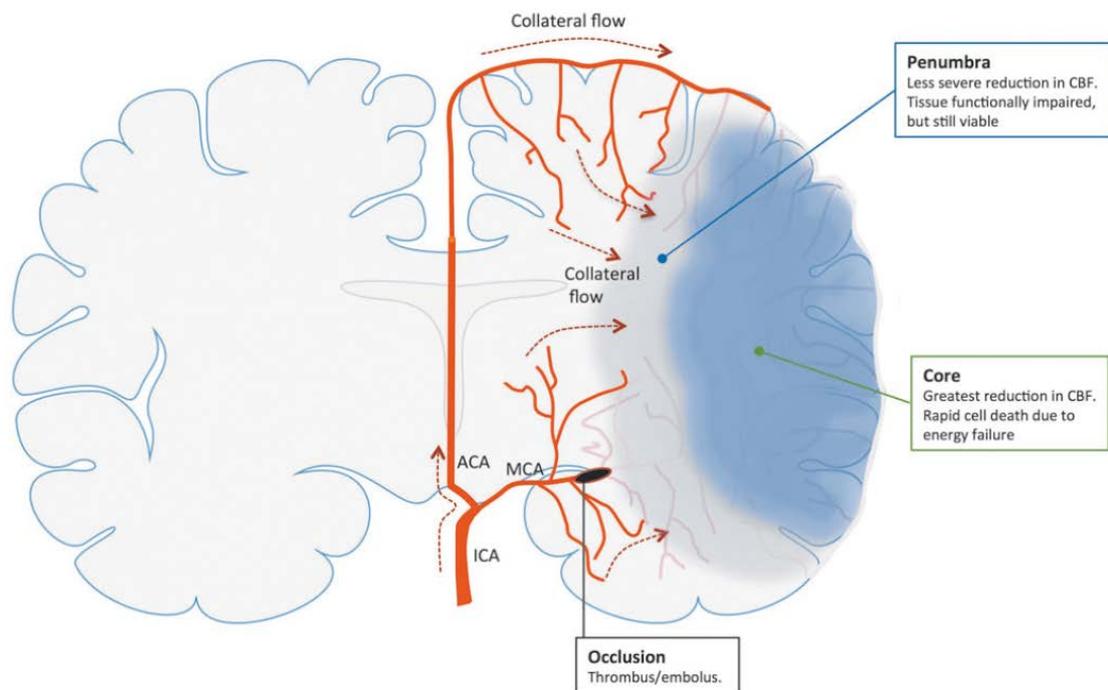


Fig. 6) Circulación colateral después de un proceso isquémico. Área de penumbra isquémica y zona de infarto.

I.3.2 MECANISMOS DE REGULACIÓN CEREBROVASCULAR

I.3.2.1 REGULACIÓN ENDOTELIAL. CONCEPTO DE UNIDAD NEUROVASCULAR

La barrera hematoencefálica (BHE) constituye una estructura protectora selectiva formada por las células endoteliales que tapizan los microvasos cerebrales. El conjunto de neuronas, glía y microvasos se organizan formando lo que se denomina *unidad neurovascular*, que permite la regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC).

Las células endoteliales cerebrales juegan un papel importante en el mantenimiento y la regulación del FSC ya que controlan el tono vascular mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO), bradicinina y prostaciclina, y sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina²⁰.

Además, la BHE desempeña una función fundamental en la restricción del paso de moléculas e iones entre la sangre y el cerebro. Esta labor se lleva a cabo por tres mecanismos: estructurales, de transporte y metabólicos. En las zonas de contacto entre células endoteliales se establecen las denominadas uniones estrechas, que permiten establecer una ruta transcelular de comunicación en vez de vías paracelulares, como ocurre en otros territorios vasculares. Además existen diversos sistemas de transporte específicos que regulan este tráfico transcelular. Los mecanismos metabólicos incluyen a determinadas enzimas intracelulares (monoamino oxidasa, citocromo P450) y extracelulares (peptidasas, nucleotidasas)²¹.

Los capilares cerebrales se rodean de los pies terminales de los astrocitos, pericitos, células de microglía y prolongaciones neuronales. Aunque todos parecen participar en la función barrera del endotelio, la asociación más relevante es la que se establece con los astrocitos, permitiendo una modulación bidireccional a través de diversos mediadores, como el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), la angiopoyetina 1 o el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (bFGF) o el factor inhibidor de la leucemia derivado del endotelio (LIF), que se liberan en respuesta a la activación de los receptores de glutamato ²².

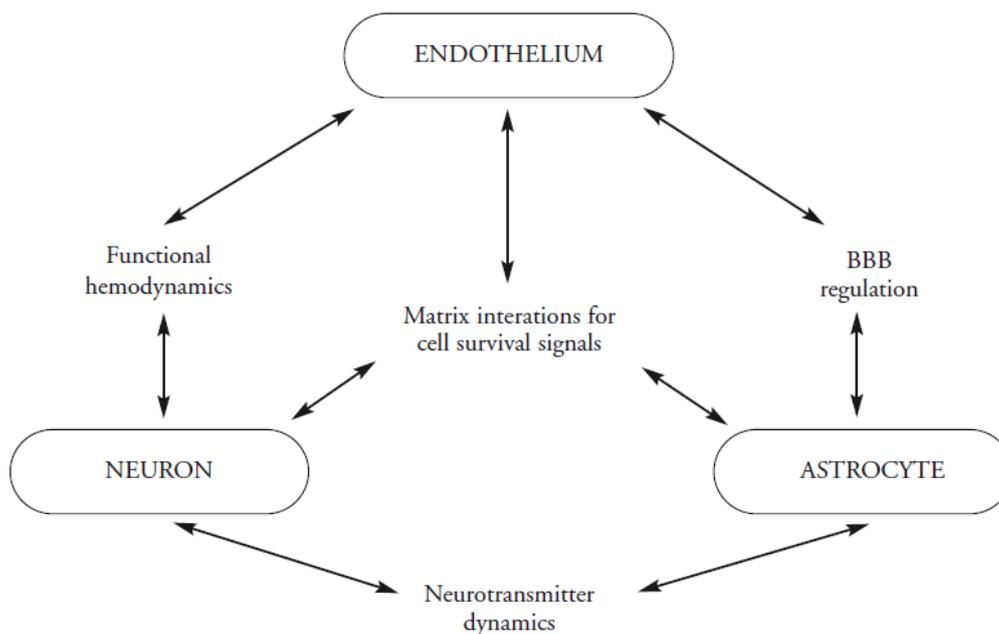


Fig. 5) Esquema de unidad neurovascular que muestra la interacción funcional entre neuronas, astrocitos y endotelio cerebral. Existen otros tipos celulares, entre los que se encuentran las células musculares lisas, pericitos y oligodendrocitos que también son determinantes en la modulación e integración de señales de esta estructura.

I.3.2.2 AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

En condiciones normales, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral depende de la resistencia existente en los vasos sanguíneos cerebrales, que está en relación directa con su diámetro. La dilatación de estos vasos condiciona un mayor volumen de sangre y un aumento del flujo sanguíneo cerebral. El flujo, además se ve influenciado por la variación de la presión de perfusión mediante la ecuación:

$$\text{FSC} = \text{PPC}/\text{RVC} = (\text{PAM}-\text{PIC})/\text{RVC}$$

La autorregulación cerebral se basa en la modificación de las resistencias vasculares cerebrales (RVC) para mantener el flujo sanguíneo cerebral (FSC) constante a pesar de las variaciones moderadas en la presión de perfusión cerebral (PPC) de acuerdo con las necesidades metabólicas cerebrales de O₂ de cada momento. Está determinada en gran parte por la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), por la presión arterial media (PAM) y, en menor medida, por la presión arterial de oxígeno (PaO₂), la adenosina, el pH y la liberación de óxido nítrico endotelial. Así, cuando la PaCO₂ cerebral es alta (mayor trabajo metabólico), la RVC cae (vasodilatación), aumentando el FSC y la entrega cerebral de oxígeno (CDO₂). Lo contrario ocurre cuando la PaCO₂ disminuye (menor trabajo metabólico; vasoconstricción). Se estima que el FSC varía en un 4% por cada mmHg de CO₂ con presión arterial normal. Con la PAM ocurre algo similar, regulándose el FSC para proteger al tejido cerebral de caídas o subidas bruscas de presión que pudiesen comprometer la CDO₂²³. La autorregulación permite mantener el flujo sanguíneo cerebral dentro de un intervalo de presión arterial media de 60 a 150 mmHg. Los límites superior e inferior varían entre individuos, sin embargo, fuera de este rango, el cerebro no

es capaz de compensar los cambios en la presión de perfusión. Fuera de este rango, el flujo cerebral aumentará o disminuirá de forma pasiva con los cambios correspondientes en la presión arterial media, dando como resultado el riesgo de isquemia a bajas presiones y edema a altas presiones.

Los mecanismos de autorregulación son básicos en el mantenimiento de la perfusión cerebral durante el desarrollo de una enfermedad cerebrovascular.

El cerebro es un órgano que exige una gran cantidad de energía, hasta el punto de que, a pesar de representar solamente el 2% de la masa corporal, consume cerca del 20% de la energía total en un estado de reposo. Al mismo tiempo, sus reservas energéticas intracelulares son limitadas, y por tanto, depende del suministro continuo de glucosa y oxígeno proporcionado por el flujo sanguíneo cerebral. En ciertas condiciones patológicas, se pueden ver comprometidos los mecanismos de autorregulación, aumentando la vulnerabilidad del parénquima cerebral.

En el caso del ictus, como consecuencia de la caída de la presión de perfusión cerebral, los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan, y se produce una vasoconstricción refleja sistémica para optimizar la PPC en los territorios afectados. Además, la fracción de extracción de oxígeno se incrementa con el fin de mantener asegurado el metabolismo aeróbico. Si estos mecanismos fallan, o no son suficientes, se desarrollan los efectos adversos derivados de la hipoxia, afectándose la funcionalidad de la neurona o incluso puede provocarse la muerte celular ¹⁶. Así el grado de colateralización se muestra como un predictor de severidad de la lesión y resultado funcional en aquellos pacientes que sufren un ictus ²⁴. Por este motivo, las terapias encaminadas a favorecer la

perfusión por irrigación colateral, probablemente por provocar HTA, pueden constituir una herramienta útil en el tratamiento del ictus ²⁵.

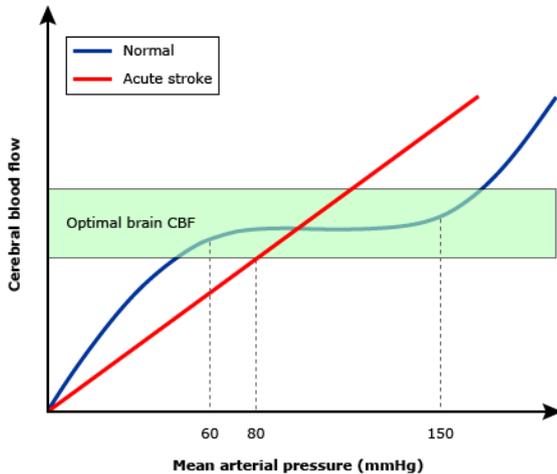


Fig 4A) Relación entre flujo sanguíneo cerebral y presión arterial media. Tras un ictus la autorregulación se ve afectada y el flujo cerebral varía de forma pasiva con los cambios en la PAM.

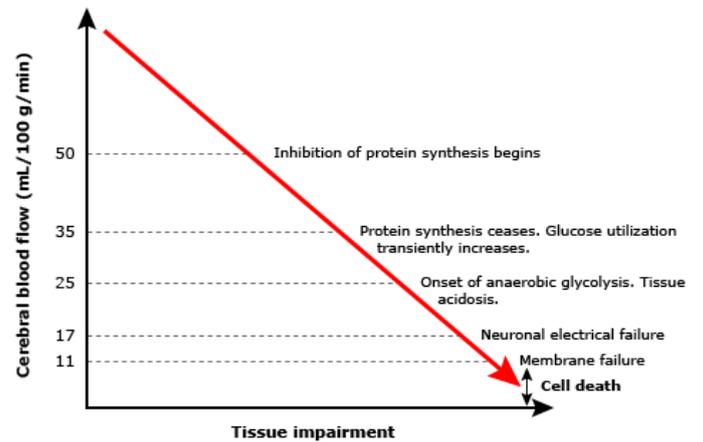


Fig 4B) Efectos derivados de la hipoxia como consecuencia del fracaso en los mecanismos de autorregulación.

La disfunción en la autorregulación se observa tanto en la fase aguda como crónica del ictus. Además se ha visto que se puede producir tanto una afectación local en el territorio isquémico, como una afectación global de la autorregulación.

Saeed y colaboradores evaluaron la autorregulación en pacientes que habían sufrido un ictus isquémico con zonas de infarto cortical y subcortical en respuesta a cambios en la presión arterial. Ellos observaron que la autorregulación se deterioraba bilateralmente pasadas 48h del inicio del ictus

²⁶. De acuerdo con estos hallazgos, en un estudio con pacientes con ictus lacunares por oclusión de pequeño vaso, también describieron una afectación bilateral de la autorregulación, al observar cambios pasivos en el flujo sanguíneo cerebral como respuesta a cambios espontáneos en la presión arterial media ²⁷. Sin embargo, en el mismo estudio, observaron que la disfunción se daba de forma unilateral y selectiva del hemisferio isquémico, en aquellos pacientes con una zona infarto más amplia dependiente de la arteria cerebral media (ACM), como consecuencia de un proceso embólico o aterotrombótico de vaso de gran calibre. En base a estos hallazgos, parece que el grado de afectación en la autorregulación, unilateral o bilateral, en la fase aguda del ictus, no depende tanto de la severidad de la agresión isquémica, y sí del grado de enfermedad crónica de pequeño vaso subyacente como consecuencia de la presencia de factores de riesgo vascular, como hipertensión y diabetes.

En un trabajo más reciente, con pacientes tanto con ictus mayores como menores, se evaluó el deterioro de la autorregulación en la transición desde la fase aguda (<48 horas) a la fase crónica del ictus (>5 días). Observaron que la afectación se hacía bilateral, con una disminución en la correlación que existía en la fase aguda, entre el flujo sanguíneo cerebral y los cambios espontáneos de la presión arterial media ²⁸. En la fase crónica el grado de afectación era más importante coincidiendo que un aumento de la zona de infarto. Este defecto en la autorregulación se vio que seguía patente 6 meses más tarde y se correlacionó con el grado de limitación funcional de los pacientes ²⁹. Aunque existe una amplia variabilidad en cuanto a los resultados de los trabajos publicados hasta la fecha, probablemente en relación al diseño de los estudios,

a la heterogeneidad de los pacientes, fundamentalmente en cuanto al grado de enfermedad de pequeño vaso, y al método utilizado para modificar la presión arterial media, parece que todos los datos apuntan a que existe un disfunción de la autorregulación en los pacientes con ictus y que esto se relaciona con la enfermedad vascular subyacente.

I.3.2.3 DAÑO CELULAR EN EL PROCESO ISQUÉMICO

El cerebro necesita un aporte continuado de oxígeno y glucosa para ser viable. Su interrupción por isquemia, ya sea de forma parcial o total, desencadena una serie de eventos moleculares cuyo origen es la caída brusca de ATP. Esto provoca una alteración en todos los procesos que requieren energía, como son la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, que produce modificaciones en el gradiente iónico en la membrana plasmática. La consecuencia es un incremento de los niveles extracelulares de potasio (K^+) y en un aumento de sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}) intracelular que puede dar lugar a muerte por hinchamiento y contribuye a la formación del edema citotóxico.

En estas condiciones, los canales de calcio se abren, aumentando los niveles de Ca^{2+} intracelular, lo que se traduce en una liberación masiva de aminoácidos excitadores, principalmente glutamato, que contribuye, de forma determinante, a la patología de esta enfermedad al activar procesos catabólicos que provocan muerte celular por excitotoxicidad ³⁰.

El glutamato actúa sobre receptores específicos, como son N-metil-D-aspartato (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA) y kainato. La estimulación de los AMPA causa una entrada excesiva de iones Na^+ y K^+ a la

célula, provocando edema citotóxico. La unión a los NMDA permite la entrada masiva de Ca^{2+} al interior celular ³¹.

Otro aspecto importante es la retirada del glutamato desde la hendidura sináptica, que se realiza mediante transporte activo gracias a un gradiente de concentración transmembrana Na^+/K^+ . Como consecuencia del déficit energético durante la isquemia, el gradiente desaparece y no se produce la recaptación de glutamato, perpetuándose su actividad ³².

La acidosis láctica inducida por la isquemia, como consecuencia de la necesidad de metabolizar la glucosa por vía anaeróbica, contribuye al incremento de la concentración intracelular de Ca^{2+} . Esta acidosis provoca un aumento del calcio iónico por liberación del calcio unido a las proteínas.

Por último, la disfunción de ciertas organelas, como el retículo endoplásmico, agrava el cuadro al provocar la liberación de calcio al citosol ³¹.

El aumento de Ca^{2+} intracelular origina un aumento de Ca^{2+} dentro de la mitocondria, inhibiéndose la producción de ATP y activándose una serie de complejos enzimáticos, como son proteínquinasas, proteasas, fosfolipasas, endonucleasas, etc., que degradan fosfolípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Todo estos procesos pueden desembocar en la muerte neuronal por necrosis como consecuencia del edema celular, lisis de membranas y pérdida de la diferenciación de los compartimentos celulares. La lisis celular y la liberación del contenido citoplásmico ocasionan una respuesta inflamatoria con infiltración de leucocitos neutrófilos y macrófagos. Existe un segundo mecanismo de muerte celular apoptótica que se da como consecuencia de la expresión selectiva de determinados genes en respuesta a señales específicas, que se ve favorecido por la generación de radicales libres.

La necrosis es tanto mayor cuanto mayor es la intensidad y la duración de la isquemia y, por tanto, la depleción energética es mayor. La vía apoptótica, por el contrario, al ser un proceso activo, precisa de cierta disponibilidad energética residual y por tanto se da cuando la isquemia es de menor gravedad, solapándose ambos mecanismos durante el periodo isquémico ³³.

I.3.3 GENERACIÓN DE RADICALES LIBRES

Uno de los procesos más lesivos que tienen lugar durante la isquemia cerebral es la producción de radicales libres y de otras especies oxidantes. Ambos provocan alteraciones de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, contribuyendo a la rotura de la BHE y a la extensión del edema cerebral. Estas sustancias son fundamentalmente, el OH^- , el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), NO y el O_2^- que forman, a su vez, el ONOO^- , otra especie altamente oxidante (fig. 7) ³⁴.

El NO se sintetiza a partir de L-arginina por activación de 3 isoenzimas denominadas NO sintasas (NOS), que se expresan en distintas localizaciones cerebrales. La isquemia cerebral causa la sobreproducción de NO como consecuencia de la sobreactivación de las tres isoformas. La participación del NO en la fisiopatología de la isquemia continúa siendo controvertida, ya que parece tener efectos opuestos dependiendo de la isoforma implicada. Así el NO obtenido de la actividad de la eNOS (endotelial) resulta ser beneficioso por su actividad antiagregante y vasodilatadora. Por otro lado el obtenido por la nNOS (neuronal) y la iNOS (inducible), resulta tóxico, tanto por la formación de ONOO^- al unirse con el O_2^- , capaz de provocar peroxidación lipídica, dañar proteínas por nitración de tirosinas y lesionar el ADN, como por la inhibición de enzimas fundamentales con actividades antioxidantes, como la glutatión

peroxidasa, o la citocromo c oxidasa mitocondrial. Además es capaz de modular la actividad de diversas enzimas mediante nitrosilación como caspasas y fosfoquinasa C, e interactuar con el hierro asociado con enzimas presentes en grupos hemo y no hemo como la citocromo p450. Por otro lado el NO favorece la fusión de vesículas a la membrana, permitiendo liberar neurotransmisores como el glutamato, contribuyendo al daño por excitotoxicidad.

Existen diferentes fuentes de O_2^- que permiten la formación de $ONOO^-$, como son el desacoplamiento en la síntesis de NO en condiciones de escasez de L-arginina y/o tetrahidrobiopterina, la metabolización del ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico, productos de la peroxidación no enzimática de los fosfolípidos de membrana, la degradación de nucleótidos de adenina por la NADPH oxidasa o la xantín oxidasa, o la inhibición de la respiración mitocondrial por la inhibición de la citocromo C oxidasa ³⁵.

La mayoría de evidencias experimentales muestran que la respuesta inflamatoria contribuye de forma determinante a la progresión del daño cerebral, fundamentalmente en la fase aguda. Esta respuesta es más evidente cuando la isquemia se sigue por la reperfusión del tejido hipoperfundido, provocando la infiltración del tejido cerebral por leucocitos circulantes y la activación de la microglía. Los leucocitos liberan sustancias citotóxicas que se suman a las segregadas por las células gliales ³⁶.

Tras la reperfusión, ya sea por compensación por la circulación colateral, o por recanalización espontánea o terapéutica, se producen radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ERO), afectando a la integridad de la BHE y la

matriz extracelular, contribuyendo a la formación de edema cerebral. Además se alcanza un estado procoagulante y se favorece la angiogénesis.

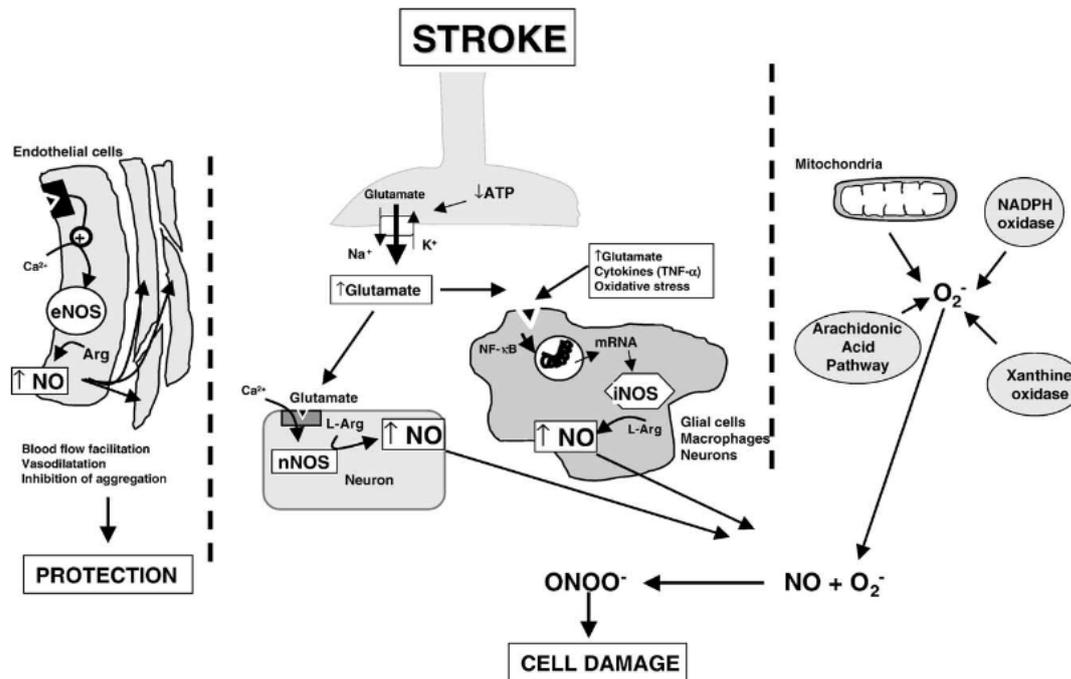


Fig. 7) Fuente de radicales libres en la isquemia cerebral. Moro M A. et al. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005;39(10):1291–304.

I.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EN EL ICTUS. TC MULTIMODAL

Como ya se ha comentado previamente, la isquemia engloba zonas de infarto y zonas de penumbra. En ambas existe una disminución del flujo sanguíneo cerebral en el territorio afecto, pero mientras que en la zona de infarto, esta disminución es más severa, con flujos menores de 10 ml/min/100g, mantenida durante al menos 2- 3 horas, la zona de penumbra presenta flujos entorno 15-20 ml/min/100g, que permiten su reversión hasta la normalidad. Si la oclusión vascular es mantenida, las zonas de penumbra se transformarán en infarto. Por ello el ictus se considera actualmente una urgencia médica. Las técnicas de imagen, sobretodo la tomografía computerizada (TC), por su disponibilidad y rapidez, son fundamentales para la precocidad diagnóstica y la selección de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento. En cuanto al diagnóstico se persigue:

1. Descartar un origen hemorrágico o cualquier otra lesión no isquémica (tumor, malformación vascular). La TC craneal simple, constituye el estudio de elección en pacientes con un déficit neurológico agudo. Nos permite además valorar la existencia de signos precoces del ictus como consecuencia de la hipoperfusión y edema citotóxico, destacando:

- Hipodensidad de ganglios basales y/o del parénquima cerebral.
- Borramiento de los surcos de la convexidad.
- Signo del ribete insular.
- Signo de la cuerda, o signo de la arteria cerebral media hiperdensa.

No obstante, existe controversia sobre la relevancia de estos signos para la selección de pacientes, debido a su limitada sensibilidad (entorno al 25% en las 3 primeras horas) y a la variabilidad en la interpretación (acuerdo interobservador bajo y 20% de interpretaciones erróneas) Para reducir esta variabilidad puede utilizarse la escala ASPECTS (*Alberta-Stroke-Program-Early-CT-Score*), que permite dividir la hipodensidad en 10 áreas del territorio de la ACM ³⁷.

2. Diferenciar y determinar la extensión de tejido isquémico infartado no recuperable, y tejido en riesgo potencialmente recuperable o zona de penumbra. Los pacientes en los que se objetive exclusivamente tejido infartado, y por tanto, no recuperable, no se beneficiarán de terapias de reperfusión y presentarán un mayor riesgo de hemorragia. Tras la introducción de equipos de TC multidetector es posible realizar estudios de perfusión con TC con gran rapidez (aprox. 5 minutos), que permiten confirmar el diagnóstico, distinguir áreas de infarto de penumbra, y obtener información tanto cualitativa como cuantitativa del estado hemodinámico del parénquima. Para ello se emplean diversos parámetros como son:

- TP: tiempo hasta el pico, tiempo en el que se consigue la máxima concentración de contraste en la zona a estudio.
- TTM: tiempo de tránsito medio, diferencia de tiempo entre la entrada arterial y la salida venosa. Es el parámetro más sensible en los estadíos precoces.
- FSC: flujo sanguíneo cerebral, volumen de flujo sanguíneo por unidad de tiempo (valores normales = 50- 60 ml/min/100g).

- VSC: volumen sanguíneo cerebral, volumen de sangre por unidad de masa cerebral (valores normales = 4-6 ml/100g).

La relación entre ellos es: $FSC = VSC/TTM$.

La autorregulación vascular cerebral es la que determina la diferencia entre infarto y penumbra. Como consecuencia del proceso isquémico, el TTM aumentará y el FSC disminuirá, en mayor o menor grado, en función de la severidad tanto en el área de penumbra como en el área de infarto. Sin embargo, en el área infartada se pierde la autorregulación por lo que el VSC estará muy disminuido, mientras que, en el área de penumbra, la autorregulación estará preservada, y el VSC puede estar conservado, o incluso aumentado, gracias a la vasodilatación y la aportación de los vasos colaterales (tabla 1).

En la práctica habitual, cuando el área cerebral alterada en el mapa de TTM o FSC sea al menos un 30% superior a la identificada en los mapas de VSC, hablaremos de un “mismatch” o “desajuste” por encima del 30% y será entonces cuando el paciente se beneficie del tratamiento ³⁸.

Tabla 1. Análisis de TC-perfusión en ictus isquémico agudo

Área identificada	Mapa de TTM	Mapa de FSC	Mapa de VSC
Penumbra	Elevado	Disminuido	Normal o ligeramente aumentado
Infarto	Elevado	Marcadamente disminuido	Marcadamente disminuido

3. La angiografía mediante TC nos permite valorar la circulación intra y extracraneal, ya que permite localizar la oclusión vascular, diferenciar la existencia de trombo o disección, cuantificar la existencia de colateralidad y graduar la severidad de la enfermedad aterosclerótica. Posee una alta especificidad (98%), sensibilidad (98,4%) y exactitud (99%) para la detección de estenosis o trombos intracraneales proximales, siendo más limitada en oclusiones distales ³⁷.

I.5 EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ICTUS

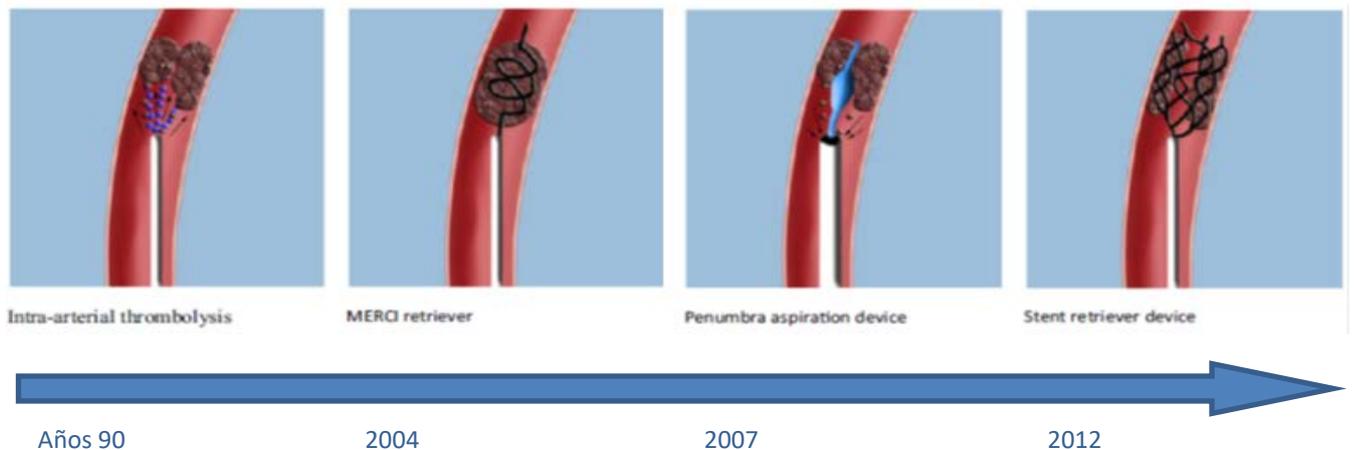
En el abordaje inicial del ictus isquémico, la trombolisis mediante el empleo de fármacos o dispositivos mecánicos, constituye la herramienta principal para reperfundir la zona isquémica. Hasta hace muy poco, la terapia intravenosa con plasminógeno tisular recombinante (rt-PA IV) era la única opción aprobada para este tipo de pacientes. La limitación fundamental del tratamiento radica en la baja proporción de pacientes que cumplen los criterios para recibir dicho fármaco, debido a la pequeña ventana terapéutica que posee: 4.5 horas desde el inicio de la sintomatología ³⁹, además de otras contraindicaciones (ver anexo 3). A pesar de que la aprobación de rt-PA IV constituyó un paso histórico en el tratamiento del ictus isquémico agudo, su efectividad es limitada, sobretudo, en aquellos ictus por oclusión de grandes vasos. Así, el 33% de los pacientes que reciben rt-PA IV en monoterapia, presentan una discapacidad grave a los 90 días o fallecen ⁴⁰.

Algunas de las limitaciones a las que se atribuyen estos pobres resultados son el retraso en conseguir la reperusión, la recanalización incompleta y la transformación hemorrágica. En un intento de mejorar estas estadísticas, surgen en la década de los 90 las terapias endovasculares mínimamente invasivas, como son la trombolisis intraarterial (TIA) y la trombectomía intraarterial mecánica (TIAM).

Estas técnicas requieren una infraestructura que permita una evaluación, diagnóstico y estabilización rápida de los pacientes por un equipo multidisciplinar y mecanismos de transporte efectivos a un centro que disponga

de Servicio de Neurorradiología Intervencionista para poder realizar el procedimiento, con disponibilidad a tiempo completo.

Tras unos resultados iniciales decepcionantes, probablemente en relación con el empleo de dispositivos de primera generación, en 2015 comienza el auge de la terapia endovascular mecánica a raíz de los resultados de los nuevos dispositivos endovasculares con endoprótesis recuperable desarrollados en 2012, conocidos comúnmente como stent retriever. Es a partir de este momento cuando la TIAM pasa a formar parte del nuevo estándar de tratamiento para el ictus isquémico por oclusión de grandes vasos junto con la terapia endovenosa con rt-PA.



I.5.1 TROMBOLISIS INTRAVENOSA

El tratamiento con rt-PA IV demostró ser beneficioso en los pacientes con ictus agudo, como lo reflejó el estudio NINDS en 1995, constituyendo así un hito en el abordaje del ictus que cambió la terapéutica que se empleaba hasta el momento ⁴¹. En base a los resultados de este estudio, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el empleo de rt-PA IV en los pacientes con ictus con menos de 3 horas desde el inicio de la clínica. Posteriormente en 2008, el estudio ECASS-III amplió la ventana terapéutica a 4.5 horas al ver que seguía resultando beneficioso frente a placebo ⁴², como se recoge en las guías recientes de la American Heart Association (AHA) ³⁹. A pesar de esta recomendación, se estima que <3% de los pacientes con ictus reciben rt-PA IV, en relación fundamentalmente al escaso margen de tiempo del que se dispone, entre otras contraindicaciones (tabla 1). Además el rt-PA posee una limitación importante, como es la poca respuesta a la lisis enzimática de los grandes trombos, lo que resulta en una tasa de recanalización baja (13% a 50%) en aquellos ictus que afectan a grandes vasos que son precisamente los que producen un grado de afectación mayor ⁴³.

Para superar estas limitaciones, en las últimas décadas se han desarrollado una serie de dispositivos que permiten un abordaje endovascular mínimamente invasivo con catéteres intraarteriales que permiten acceder al coágulo y recanalizar el vaso ocluido, ya sea mediante la lisis directa (TIA) y mediante la extracción del coágulo (TIAM).

I.5.2 TROMBOLISIS INTRAARTERIAL

La eficacia de la TIA quedó patente a finales de los años noventa en el estudio PROACT II ⁴⁴. Ensayo clínico randomizado y controlado, que comparó la utilización intraarterial de pro-uroquinasa recombinante (r-proUK) con heparina intravenosa en las primeras 6 horas del inicio del ictus. Mostró que el 66% de los casos tratados con r-proUK obtuvieron una recanalización completa o parcial comparado con 18% en el grupo control ($p < 0.01$). Sin embargo, presentaba una limitación importante, y era que las oclusiones de la arteria carótida interna, las más resistentes al tratamiento, fueron excluidas del estudio. Por este motivo se cuestionó la verdadera eficacia de la TIA en los ictus de gran vaso.

Más recientemente, el estudio IMS II ⁴⁵ comparó la eficacia y la seguridad de dosis bajas de rt-PA intravenosa (0.6 mg/kg) y rt-PA intraarterial (hasta 22mg) administrada a través de un microcatéter. Hubo un mayor número de pacientes con un valor de 0-2 en la escala modificada de Rankin (mRS) a los 3 meses del procedimiento en el grupo de la terapia intraarterial (46% Vs 39%), aunque esta diferencia no fue significativa, OR 1.74 (IC 95%, 0.95-3.19). Sin embargo no existieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad y además las complicaciones hemorrágicas cerebrales fueron mayores.

Actualmente las últimas recomendaciones de la AHA consideran la TIA como una alternativa a la terapia endovascular de extracción del trombo mediante stent retrievers (Clase I, Nivel de evidencia E) ³⁹.

I.5.3 TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA

La extracción del coágulo mediante dispositivos mecánicos ha adquirido un gran interés por la ventaja teórica de una recanalización rápida con una mayor ventana de tiempo y tasas más bajas de complicaciones hemorrágicas.

La primera generación de dispositivos con tecnología para la recuperación de coágulos (clot retrieval), estuvo compuesta por los sistemas MERCI retriever® (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) y Penumbra® (Penumbra INC., Alameda, CA, USA).

La seguridad y la eficacia del dispositivo MERCI se evaluó en dos estudios prospectivos no controlados, ensayos MERCI⁴⁶ y multi-MERCI⁴⁷. El dispositivo MERCI posee una estructura helicoidal diseñada para su colocación distal al trombo y su eliminación en bloque. Se coloca en los segmentos proximales de las arterias cerebrales principales, predominantemente los segmentos M1 de las arterias cerebrales centrales y vertebrobasilares. Los coágulos localizados más distalmente no son eliminables. El análisis general de los datos agrupados de MERCI mostró que los pacientes con recanalización TIC1 2 ó 3 no sólo no mejoraron la mortalidad a los 90 días en comparación con el grupo control del estudio PROACT II, sino que la mortalidad general fue mayor en MERCI (44% vs 27%). Esto se atribuyó a que los pacientes incluidos en la terapia con MERCI presentaban un ictus más severo que el resto⁴⁸.

El ensayo multi-MERCI evaluó la eficacia del tratamiento con MERCI retriever combinado con rt-PA intraarterial, mostrando una mayor tasa de recanalización, aproximándose al 70%, en comparación con la recuperación de coágulos solo, que fue aproximadamente el 55%⁴⁷.

El dispositivo Penumbra, comparado con el recuperador MERCI, trabaja proximalmente al trombo. Incorpora elementos mecánicos, que permiten separar el coágulo, acoplados a un sistema de aspiración. La seguridad y la efectividad de este dispositivo se evaluó en un estudio de fase II multicéntrico con un grupo único, el *Penumbra Pivotal Stroke Trial*⁴⁹. Aunque demostró ser seguro en pacientes con ictus de hasta 8 horas de evolución, y a pesar de una tasa de recanalización de más del 82%, no mostró una mejoría clínica significativa en comparación con el grupo de control del PROACT II.

Paralelo al avance en las técnicas de “clot retrieval”, se introdujo el stent autoexpandible, como una medida para ayudar y mantener la revascularización alcanzada. Tanto los stents autoexpandibles como la angioplastia simple ya habían sido descritos en estudios retrospectivos para el tratamiento de la arteriosclerosis intraarterial e incluso en el ictus isquémico agudo⁵⁰⁵¹.

Sin embargo, a pesar del éxito técnico en la colocación permanente de estos stents, sus complicaciones a corto y largo plazo siguen sin estar bien definidas. Aunque se ha demostrado que la estenosis intra-stent es aproximadamente del 30% en el tratamiento de la aterosclerosis intracraneal, se desconoce la incidencia exacta en el caso de los stents insertados en el ictus agudo. Además el riesgo hemorrágico existente derivado de la terapia antiplaquetaria o anticoagulante que requieren sigue sin estar clara.

El estudio SARIS, evaluó la eficacia del stent de Wingspan en pacientes sin mejoría tras trombolisis intravenosa o contraindicación para la misma, mostrando unos resultados próximos al 100% en cuanto a recanalización, presentando el 45% un excelente resultado clínico a los 90 días. Sin embargo,

las complicaciones hemorrágicas derivadas la terapia antiplaquetaria agresiva que requería el stent superaron el 10% ⁵².

Introducción de los stents retrievers (recuperadores de stent)

La introducción de stent retrievers constituye el avance más importante en el manejo endovascular del ictus hasta la fecha, permitiendo la navegabilidad y recanalización rápida de un stent, sin complicaciones a largo plazo. Utilizan un stent temporal que captura el trombo y lo desplaza periféricamente contra la pared del vaso, restaurando así el flujo sanguíneo. El stent se elimina en bloque junto con el trombo atrapado en su interior. Actualmente existen dos tipos de stent retriever aprobados por la FDA y en Europa para el tratamiento del ictus isquémico por oclusión de gran vaso: Solitaire stent retriever® (ev3-Neurovascular, Irvine, CA, USA) y Trevo stent retriever® (Stryker, Kalamazoo, MI, USA).

El ensayo SWIFT es un ensayo multicéntrico controlado y aleatorizado que evalúa la eficacia del dispositivo de revascularización Solitaire® FR Vs MERCI Retriever® en la revascularización tras oclusión de gran vaso. El grupo Solitaire demostró una recanalización global significativamente mayor, del 89%, en comparación con MERCI 67%, valor $P < 0,0001$. El resultado clínico final fue también mejor en el grupo Solitaire®, con un 58% de los pacientes con mRS 0-2 a los 3 meses comparado con un 33% en el grupo MERCI ⁵³.

Trevo® es otro stent retriever, diseñado por Stryker, que mostró una mayor tasa de recanalización en caso de oclusión de gran vaso, con TICI 2 o superior en el 86% de los pacientes tratados, en comparación con el 60% en el grupo MERCI. El grupo Trevo también logró mejores resultados clínicos evaluados

por mRS 0-2 a los 90 días, con un 40% de los pacientes Vs 22% para MERCI

⁵⁴.

A pesar del éxito de los stent retrievers, en el año 2013 se publicaron tres estudios controlados y aleatorizados comparando la terapia endovascular vs terapia intravenosa estándar, sin demostrar ningún beneficio clínico y arrojando serias dudas en cuanto a la utilidad futura de estos dispositivos. Estos estudios son: IMS III, SYNTHESIS y MR-RESCUE.

El estudio IMS III ⁵⁵ fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, que comparó el tratamiento combinado intravenoso e intraarterial, incluyendo técnicas endovasculares mecánicas, con terapia intravenosa únicamente. En 2012, el estudio se detuvo debido a la futilidad del grupo de intervención, tras incluirse 656 pacientes durante más de 6 años y no mostrar diferencias significativas en el resultado funcional a largo plazo entre los grupos: 40.8% para mRS 0-2 a los 90 días en el grupo de TIAM con rt-PA IV frente a 38,7% en el grupo de rt-PA sola. El estudio presentaba varias limitaciones: no se seleccionaron los pacientes con oclusión de gran vaso, ni con coágulos grandes ≥ 8 mm; la dosis de rt-PA IV utilizada fue menor en el grupo combinado que en el de la terapia intravenosa sola (0,6 vs 0,9 mg/kg); hubo un retraso significativo de más de 2 horas entre el inicio de la trombolisis intravenosa y la intervención intraarterial; el dispositivo MERCI® de primera generación fue el único dispositivo aprobado por la FDA en el momento del estudio, y fue el que se utilizó en la mayoría de los pacientes. Aunque se pudo disponer del stent retriever Solitaire® en una fase posterior del estudio, tan sólo se utilizó en <2% de los pacientes.

El estudio SYNTHESIS ⁵⁶ también comparó el tratamiento endovascular dentro de las 4.5 horas de inicio del ictus, con la trombólisis intravenosa sola. El

ensayo no mostró ninguna diferencia significativa en el buen resultado neurológico a los 3 meses entre los grupos (30,4% en el grupo endovascular y 34,8% en el grupo de tratamiento intravenoso, $P=0,37$) y ninguna diferencia en la hemorragia intracraneal sintomática. También presentó limitaciones importantes: al igual que el IMS III no se seleccionaron los pacientes con oclusión de gran vaso, de tal forma que pacientes sin oclusión de vaso proximal podían ir al grupo de tratamiento endovascular; el tiempo medio hasta la administración del rt-PA intravenoso fue mayor en el grupo endovascular (3,75 horas Vs 2,75 horas en el grupo intravenoso de rt-PA). Los stents de segunda generación fueron utilizados sólo en 23 pacientes de 181 asignados al azar para intervención endovascular, aproximadamente el 13%, ya que la mayoría fueron tratados con manipulación de alambre y trombolisis intraarterial.

El estudio MR-RESCUE⁵⁷, investigó el efecto del tratamiento endovascular versus estándar en pacientes que se randomizaron a uno u otro grupo en función de la existencia o no de un área de penumbra isquémica compatible con afectación de gran vaso en el estudio de perfusión por resonancia magnética en las primeras 8 horas del inicio de la clínica. El estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto al grado de recuperación funcional a los 90 días (18.75% Vs 20%). Las principales limitaciones consistieron en un pequeño tamaño muestral, el uso de dispositivos de primera generación, y la demora significativa en el tratamiento endovascular.

Situación actual de los stent retrievers

En 2015 se publica el ensayo clínico multicéntrico aleatorizado MR-CLEAN ⁵⁸, desarrollado en los Países Bajos, lo que constituye un punto de inflexión en el abordaje del tratamiento endovascular del ictus isquémico agudo. Sus resultados, son los primeros en mostrar un claro beneficio de la terapia endovascular en comparación con la terapia médica estándar. El estudio asignó al azar a 500 pacientes con ictus de territorio anterior por oclusión de gran vaso y una puntuación de NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ≥ 2 a un grupo control, con terapia intravenosa estándar, o a un grupo de intervención, con tratamiento endovascular, dentro de las 6 h del comienzo de la clínica. Ambos grupos recibieron rt-PA intravenoso dentro de las 4.5 horas si se indicaba. El brazo endovascular, presentó una mayor tasa de recanalización a las 24 horas, 80% vs 32%, OR 6.9 (IC 95%, 4.3-10.9) y una mayor recuperación funcional a los 3 meses, objetivada por escala modificada de Rankin (mRS ≤ 2 , 33% vs 19%). En este estudio, el 97% de los pacientes del grupo de intervención fueron tratados con un stent retriever.

A partir de este estudio se han publicado 4 estudios más con un diseño y resultados similares:

El ensayo ESCAPE ⁵⁹, tuvo que interrumpirse tras el primer análisis intermedio con 315 pacientes incluidos, mostrando una tasa de recuperación funcional del 53% en los pacientes sometidos a terapia endovascular, frente al 29% en el grupo de tratamiento estándar ($p < 0,001$). Además el tratamiento endovascular obtuvo una reducción de la mortalidad del 10% frente al 19% en el grupo control, con unas tasas de hemorragia cerebral similares entre ambos grupos (3.6% Vs 2.7% respectivamente).

- SWIFT PRIME ⁶⁰, fue el siguiente ensayo detenido tras el análisis intermedio cuando incluía 196 pacientes. Se alcanzó una tasa de reperfusión (TICI 2b ó 3) en 73 de 83 paciente (88%) con el stent Solitaire®. La recuperación funcional a los 90 días fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo control (60% vs 35%, $p < 0,001$). La recuperación funcional a los 3 meses fue aún mayor que en el estudio de MR CLEAN (60% vs. 33%) y comparable al ensayo ESCAPE (60% vs. 53%). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la mortalidad a los 90 días (9% vs 12%, $p = 0,50$) ni en la incidencia de hemorragia cerebral (0% vs. 3%; $p = 0,12$).

- EXTEND-IA ⁶¹, ensayo australiano en el que también utilizaron Solitaire® como stent retriever en el grupo de intervención y redujeron la demora desde la trombolisis intravenosa hasta la trombectomía, con una mediana de 50 minutos. El ensayo se detuvo también de forma prematura al mostrar resultados funcionales muy superiores en el grupo de intervención más rt-PA intravenosa, 70%, frente al 40% en el grupo control ($p = 0,001$). No se observaron diferencias significativas en las tasas de hemorragia cerebral o mortalidad entre ambos grupos.

- REVASCAT ⁶², estudio catalán que incluyó aleatoriamente a 206 pacientes para recibir tratamiento médico con rt-PA intravenosa y tratamiento endovascular con Solitaire® como stent retriever o tratamiento médico sólo. El outcome primario, independencia funcional a los 3 meses, fue mayor en el grupo de intervención (43.7% vs 28.2%, OR 2.1 (IC 95%, 1.1 a 4.0). Las complicaciones hemorrágicas fueron similares (1.9%) en ambos grupos y las tasas de mortalidad fueron 18.4% y 15.5%, respectivamente ($p = 0.06$). Este

estudio permitió ampliar la ventana para el tratamiento endovascular a 8 horas, en vez de 6 horas como se hacía hasta entonces.

I.6 OXIGENOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL ICTUS.

El oxígeno constituye una de las medidas rutinarias más empleadas en los servicios hospitalarios. En el caso de los pacientes con ictus, se emplea para intentar contrarrestar los efectos derivados de la hipoxia, y constituye una de las medidas iniciales más comunes en los Servicios de Urgencias como tratamiento adyuvante. Sin embargo, el papel de la terapia con oxígeno en el ictus sigue siendo controvertido, y su aplicación no está exenta de problemas ⁶³.

En la literatura no existe consenso en cuanto a los efectos reales de la oxigenoterapia en los pacientes con ictus, ni por tanto, a su recomendación como medida rutinaria en los servicios de urgencias. Hay estudios que apuntan hacia su posible papel neuroprotector, mientras que otros abogan por sus posibles efectos deletéreos.

Bravata y cols. ⁶⁴ concluyen en sus resultados que tratar todos los episodios de hipoxia con oxígeno suplementario fue uno de los tres procesos clave asociados con un mejor resultado en el tratamiento agudo del accidente cerebrovascular. La hipoxia leve es común en pacientes con ictus y puede tener efectos adversos importantes en un cerebro isquémico, ya que, mientras que los adultos sanos con circulación cerebral normal pueden compensar esta hipoxia con un aumento en el flujo sanguíneo cerebral, esto no es posible en pacientes cuyo mecanismo de autorregulación esté alterado por el proceso isquémico. Además la oxigenoterapia podría aumentar la estrecha ventana de

tiempo terapéutica hasta la recanalización vascular⁶⁵. En base a estas premisas, Rowat y colaboradores afirman que la hipoxemia en las primeras horas tras el ictus se asocia con un incremento en la mortalidad⁶⁶. Así, debido a que la hipoxia tisular juega un papel fundamental en el daño neuronal primario y secundario, la hiperoxia generalmente se ha considerado como un objetivo a alcanzar en los pacientes con ictus. Sin embargo, la oxigenoterapia puede asociar una serie de cambios fisiopatológicos, como son el empeoramiento de la relación ventilación-perfusión, atelectasia, y vasoconstricción cerebral, coronaria y sistémica⁶⁷. En este sentido existen numerosas publicaciones con modelos animales cuyos resultados ponen de manifiesto los efectos negativos derivados del oxígeno en patología cerebrovascular isquémica^{68,69,70} y hemorrágica⁷¹.

Durante más de dos décadas, el estrés oxidativo derivado de la producción excesiva de ERO se ha propuesto como un mecanismo fundamental de daño cerebral en el enfermedad cerebrovascular y, fundamentalmente, durante la reperusión subsiguiente a la revascularización del territorio afecto⁷². En 2009, el ensayo clínico "*Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke trial*"⁷³ tuvo que suspenderse precozmente, cuando llevaban reclutados 85 pacientes, como consecuencia de un exceso de mortalidad en el grupo de hiperoxia (40% Vs 17%, $p = 0.013$). Más recientemente se han publicado dos estudios multicéntricos de cohortes que evalúan la relación entre hiperoxia en las primeras 24h de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pacientes con ictus y la mortalidad hospitalaria. Ambos observaron una relación directa entre hiperoxia, definida por una $PaO_2 \geq 300$ mmHg en el caso del estudio de Rincón y cols.⁷⁴ y >341 mmHg en estudio de Young y cols.⁷⁵ y la mortalidad,

con una OR 1.22 (IC 95%, 1.04-1.48, $p=0,027$) y OR 1.23 (1.06-1.43, IC 95%, $p=0.005$) respectivamente.

A la vista de estos resultados el verdadero papel de la oxigenoterapia en el ictus continúa siendo una incógnita.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

Como se ha destacado en la introducción, el papel de la oxigenoterapia en el ictus continúa siendo controvertido.

De acuerdo a esta consideración, este estudio pretende:

- Evaluar la repercusión del oxígeno suplementario en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico de territorio anterior en base al grado de recuperación funcional alcanzado tras la realización de una TIAM.
- Construcción de un modelo de regresión ajustado que nos permita establecer un grado de recomendación en la oxigenoterapia para este grupo de pacientes.

Se establecerán una serie de objetivos secundarios, en relación al análisis de otras variables predictoras de gravedad en el grupo de hiperoxia, como son:

- Días de estancia en UCI.
- Puntuación de NIHSS obtenida a las 24 horas de la realización de la TIAM.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de cohortes con seguimiento sin medidas repetidas, que evalúa la relación entre la hiperoxigenación de los pacientes sometidos a TIAM, que han sufrido un ictus isquémico de territorio anterior, definida por una $paO_2 > 120$ mmHg, y la obtención de un mal resultado funcional. Para la evaluación del grado de independencia funcional se empleó la escala modificada de Rankin (mRS) a los 90 días tras el procedimiento ⁷⁶.

La población a estudio incluyó el total de los pacientes ingresados de forma consecutiva en la UCI del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Murcia (España), que sufrieron un evento isquémico cerebrovascular de territorio anterior y fueron sometidos a TIAM, durante el periodo comprendido entre abril de 2010 y diciembre de 2015.

Se documentó la situación neurológica basal de cada paciente definida por una evaluación cognitiva y grado de independencia funcional. En el momento de la atención se estableció un diagnóstico clínico de ictus si se objetivaron déficits neurológicos focales, y se decidió la activación del protocolo específico de atención en el ictus isquémico, denominado “*código ictus*” (figura 1 y 2), en base a los criterios de inclusión (anexo 1).

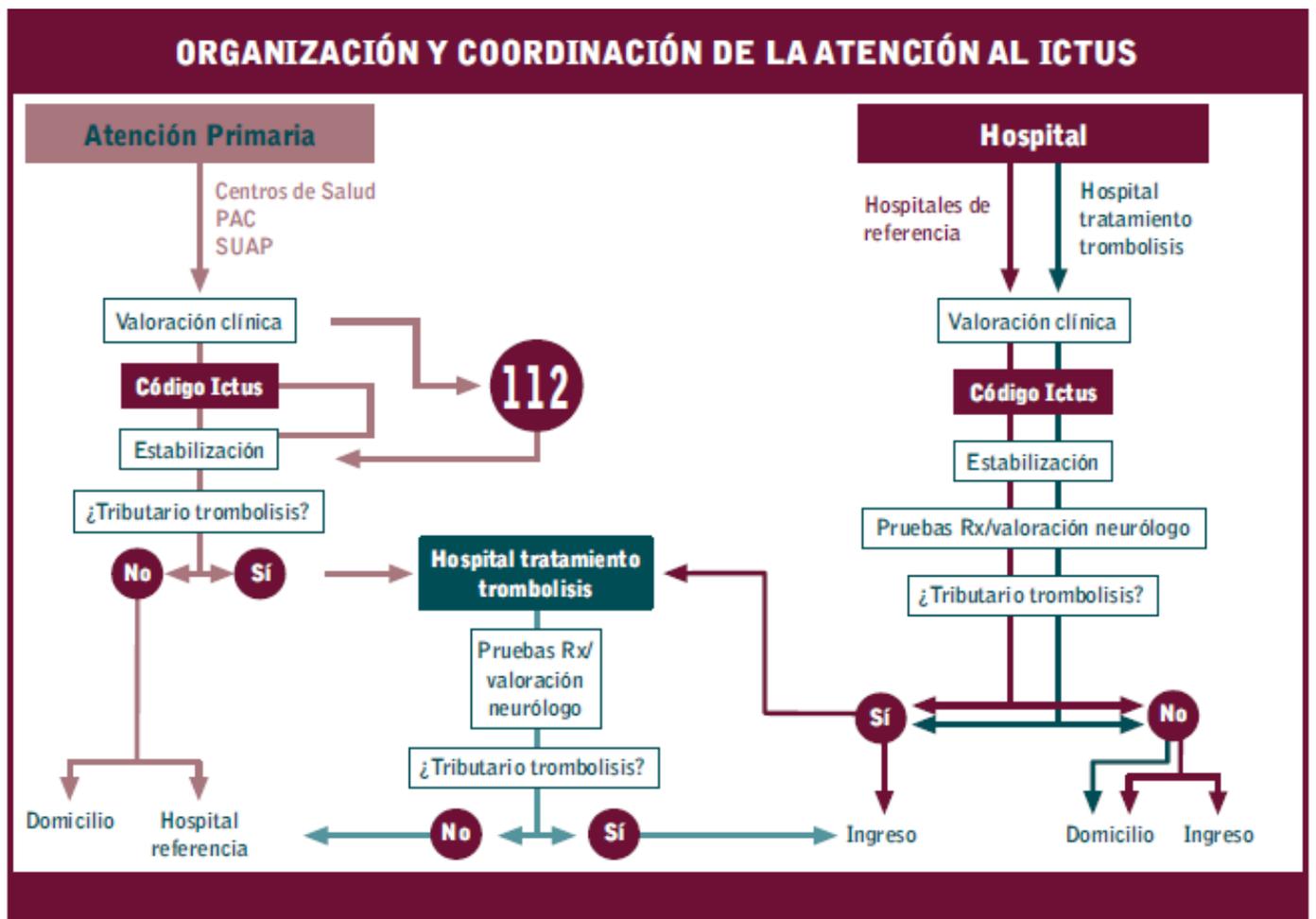


Figura 1. Algoritmo de actuación intra y extrahospitalario en el ictus. Programa de atención al ictus en la Región de Murcia. Servicio Murciano de Salud⁷⁷.

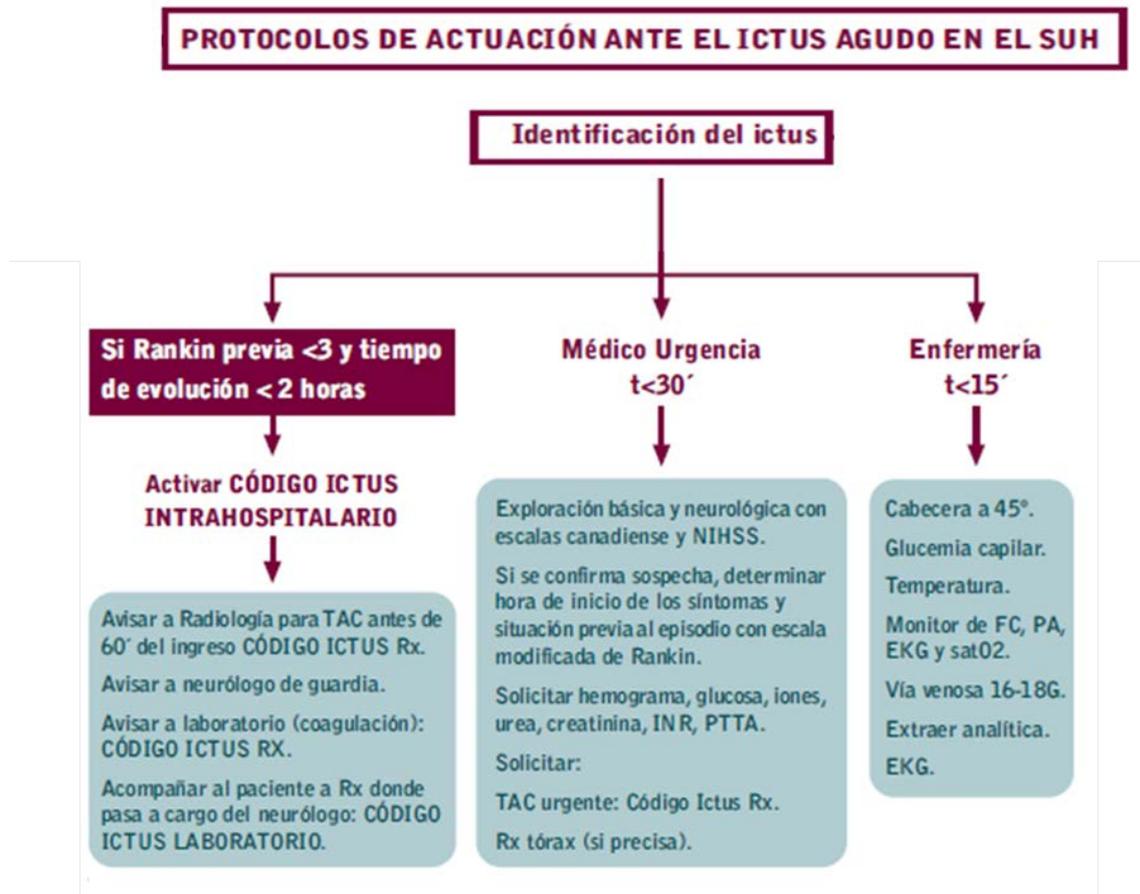


Figura 2. Algoritmo de actuación hospitalario específico en el ictus isquémico. Programa de atención al ictus en la Región de Murcia. Servicio Murciano de Salud⁷⁷.

Se aplicaron unos cuidados generales y se adoptaron medidas terapéuticas específicas en base a la situación clínica de cada paciente (anexo 2).

Posteriormente se elaboró un diagnóstico de certeza en base a la historia clínica y pruebas complementarias específicas mediante estudio de imagen (TC, angio-TC y/o TC-perfusión).

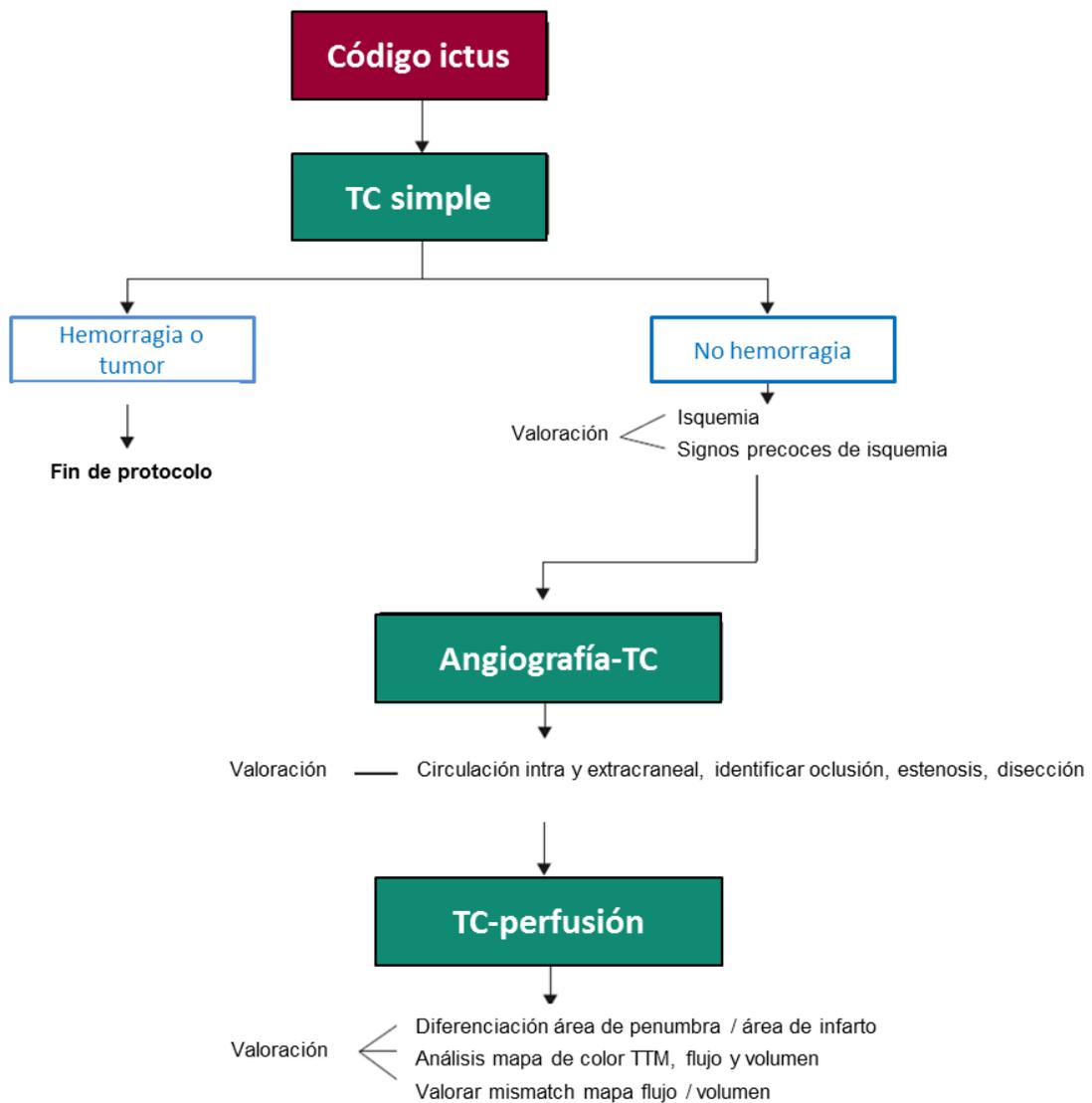


Figura 3. Protocolo de neuroimagen en el código ictus.

Una vez establecido el diagnóstico de ictus isquémico se realizó fibrinólisis intravenosa con alteplasa (rt-PA) a dosis de 0.9 mg/kg de peso, en aquellos pacientes con un tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología <4.5 horas que cumplieron los criterios de selección establecidos (anexo 3). En los casos en los no se cumplieron estos criterios, o en los que la evolución no fue favorable, se planteó la realización de TIAM por parte del neurorradiólogo de

guardia. Para ello se realizó el traslado al hospital de referencia HCUVA. El tiempo transcurrido entre la fibrinólisis y la trombectomía de rescate no debió exceder en ningún caso los 90 minutos. Se practicó en todos aquellos pacientes con obstrucción en la arteria carótida interna intracraneal o extracraneal, tronco de arteria cerebral media, con un mismatch de al menos un 30% mediante TC de perfusión, pudiendo ampliar la ventana de tiempo hasta un máximo de 8 horas desde el inicio de la sintomatología, siempre que no existieran contraindicaciones (anexo 4). Ver algoritmo general para ictus de territorio anterior con oclusión de gran vaso (figura 4). Todas las trombectomías intraarteriales en nuestra serie se realizaron bajo anestesia general, intubación endotraqueal y ventilación mecánica (anexo 5). Durante el procedimiento, no se administraron antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes intravenosos a excepción de heparina para la purga de los dispositivos empleados. El acceso vascular se llevó a cabo por vía femoral. La técnica empleada implicó el uso de stent retriever (Solitaire®, Trevo®, Capture®, Revive®, Eric® o Aperio®) y/o dispositivos de tromboaspiración (Penumbra®). En casos seleccionados se realizó una angioplastia transluminal percutánea carotídea, con implante de endoprótesis definitiva.

Los pacientes sometidos a TIAM, ingresaron tras el procedimiento en UCI.

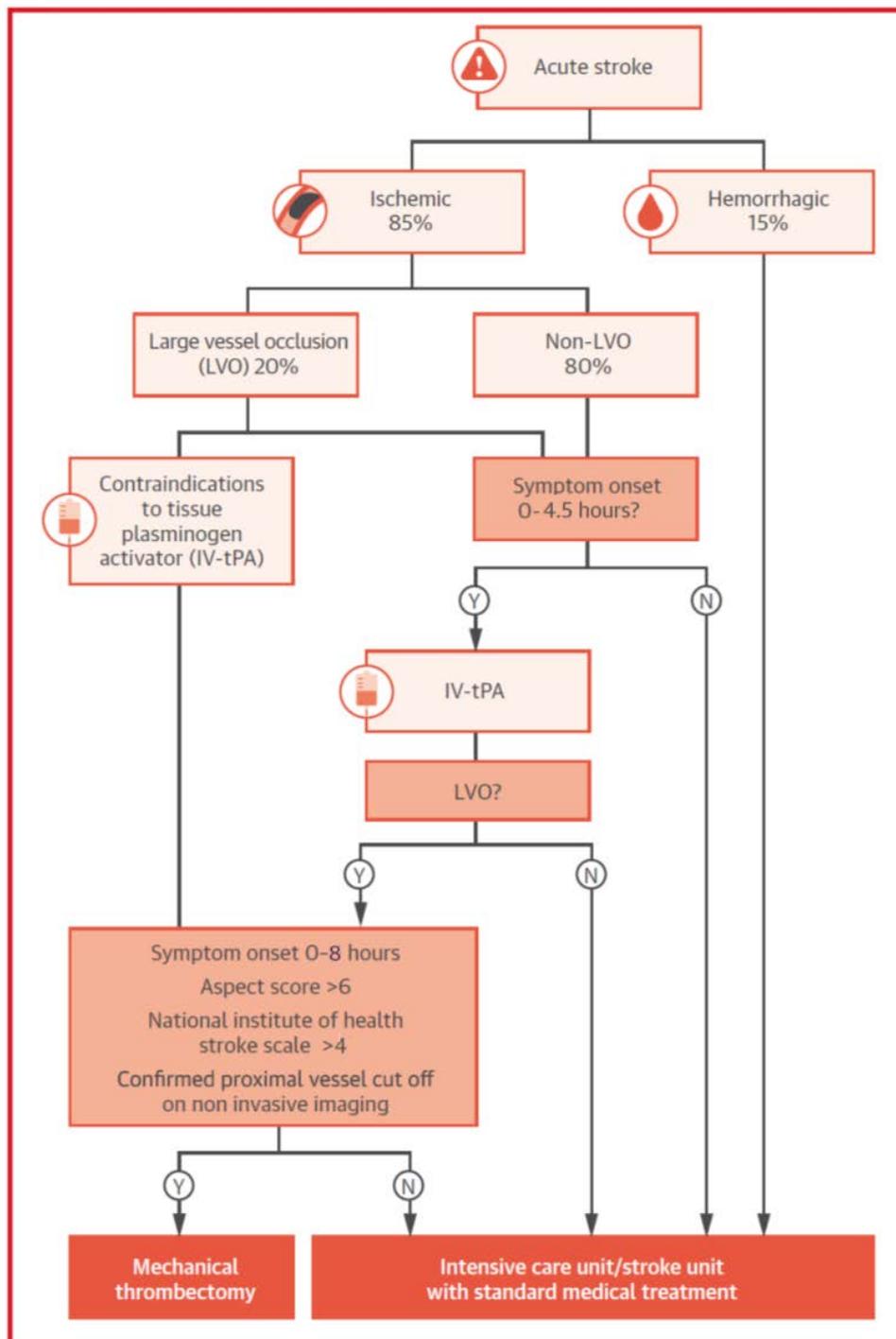


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de reperfusión mediante rt-PA y TIAM en el ictus isquémico de territorio anterior por oclusión de gran vaso. Modificación del algoritmo publicado por P. y cols. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2631-44.⁷⁸
LVO = large vessel occlusion.

Se inició tratamiento antiagregante con ácido acetil salicílico (AAS) pasadas 24 horas del procedimiento y previa realización de TC craneal, si no existieron contraindicaciones. Como alternativa al AAS se usó clopidogrel. En caso de implante de stent carotídeo se indicó tratamiento con doble antiagregación con AAS y clopidogrel. En caso de precisar anticoagulación, ésta se inició a los 7 días tras el procedimiento, salvo contraindicación.

III.2 METODOLOGÍA

Todos los pacientes recibieron oxigenoterapia para intentar garantizar una saturación arterial de oxígeno por encima de 94%. Una vez en la Unidad, se cuantificó la presión parcial de O₂ mediante una gasometría arterial de control al ingreso, según práctica clínica habitual.

Se definieron dos grupos en función de los niveles de paO₂ arterial alcanzados: paO₂ ≤ 120 mmHg y paO₂ > 120 mmHg. El cut-off empleado se estableció de acuerdo con los resultados del estudio publicado por *de Jonge y cols.* en 2008

79.

Se evaluó la eficacia del procedimiento en base a la clase funcional del paciente a los 90 días (endpoint primario) objetivada por la mRS. Esta escala consta de 7 puntos que van desde un valor 0 (ausencia de síntomas), hasta 6 (muerte). Se consideró un mal resultado funcional un score de 4 ó más puntos.

Se incluyeron como endpoints secundarios los días de estancia en UCI y el NIHSS tras el procedimiento para cada uno de los grupos de estudio.

Los pacientes permanecieron en esta Unidad durante al menos 24 horas, dependiendo de su evolución. Posteriormente ingresaron en una Unidad de Cuidados Intermedios especialmente habilitada para ello.

III.3 MODELO ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis univariado para establecer la existencia de asociación entre la hiperoxia y la puntuación de Rankin ≥ 4 a los 90 días tras la TIAM. En el análisis se incluyeron, además, otras variables independientes, como fueron las relacionadas con la situación basal de los pacientes: datos demográficos, hábitos de vida y antecedentes médicos de interés; situación clínica en el momento de la atención médica tras el evento isquémico, definida por las escalas de gravedad al ingreso: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), NIHSS, Glasgow Coma Scale (GCS), hallazgos en el TC y etiología del ictus; datos relacionados con el procedimiento de TIAM: tiempo hasta la atención, tipo de intervencionismo y grado de reperfusión. Así mismo se realizó un segundo análisis univariante para determinar la presencia de interacciones y/o distorsiones en el estudio, e identificar las posibles variables de confusión, enfrentando los pacientes con Rankin ≥ 4 a los 90 días tras las TIAM con los factores de exposición considerados.

Empleamos el test Chi Cuadrado para las variables cualitativas y el estadístico U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, ya que éstas no siguieron una distribución normal, para establecer la relación entre dichas variables en cada uno de los grupos a estudio.

Así, se creó un modelo de regresión logística máximo provisional, que incluyó todas aquellas variables de confusión identificadas en el análisis univariante cuya p fuera < 0.25 , obteniendo un modelo final más parsimonioso que presentara únicamente aquellas variables que no modificaran sustancialmente, es decir, en más de un 10%, la OR de la hiperoxia respecto al $mRS \geq 4$ ⁸⁰

Además, se incluyeron aquellas variables que, por motivos científicos/clínicos, a pesar de no inducir confusión según el desarrollo estadístico empleado, se consideró que debían permanecer en el modelo final, ya que ayudaban a interpretar los resultados obtenidos y evitar posibles sesgos de selección. También se valoraron los posibles fenómenos de interacción entre variables. Tras la obtención del modelo de regresión final, se comprobó su bondad de ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

Los resultados se presentaron como una OR entre hiperoxia y mRS \geq 4 a los 90 días, ajustados y no ajustados, con un intervalo de confianza del 95%.

Así mismo se realizó un tercer análisis univariado para establecer la asociación entre la hiperoxia y la obtención de un mayor score de NIHSS a las 24 horas tras la TIAM y la necesidad de una estancia más prolongada en UCI.

III.4 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Se consideró que se respetaba los principios éticos básicos, siendo la realización del estudio pertinente.

Se cumplieron los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificándose así los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

III.5 ANEXO 1. ACTIVACIÓN CÓDIGO ICTUS

III.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad entre 18-80 años (si tiene más de 80 años valorar según calidad de vida).
2. Diagnóstico clínico de ictus isquémico con existencia de un déficit neurológico objetivo en el momento del diagnóstico.
3. Deberán de haber transcurrido <8 horas desde el inicio de la clínica. Si no se conociera la hora exacta, se considera la última hora que el paciente fue visto asintomático. En casos excepcionales, en los que se sospeche ictus isquémico de territorio posterior por afectación de arteria basilar se podrá ampliar esta ventana hasta 12-24 horas, dependiendo de la clínica.

III.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente asintomático en el momento de la atención.
2. Inestabilidad hemodinámica refractaria a medidas de soporte básicas.
3. Hemorragia activa en el momento de la atención.
4. Antecedentes de patología del SNC potencialmente generadora de sangrado.
5. No se cumplan los criterios de tiempo establecidos.

III.6 ANEXO 2. MEDIDAS TERAPÉUTICAS

MEDIDAS TERAPÉUTICAS ANTE SOSPECHA DE ICTUS SEGÚN SITUACIONES ESPECÍFICAS

- Se suministrará oxígeno suplementario para asegurar una $\text{satO}_2 > 94\%$
- Control de temperatura por debajo de 37.5°C y evitando la hipotermia.
- Control de cifras de glucemia entre 70-150 mg/dL.
- Control de hipertensión arterial:
 - Se evitarán descensos mayores del 20% en las primeras horas.
 - Objetivo de pacientes que vayan a recibir fibrinolíticos: $<185/110$ mmHg.
 - Objetivo de pacientes que no vayan a recibir fibrinolíticos: $<220/120$ mmHg.
- En caso de crisis comicial, se tratará con benzodiazepinas continuando con fármacos antiepilépticos convencionales.
- Si existen signos de hipertensión intracraneal:
 - Se elevará la cabecera de la cama entre $30-45^\circ\text{C}$, se tratarán posibles causas de aumento de presión intracraneal: hipertermia, hipoxemia, hipercapnia, hiper o hipotensión. Se evitará la infusión de soluciones hipo-osmolares.
 - Administración de agentes osmóticos, de elección manitol 20%.

III.7 ANEXO 3. TROMBOLISIS INTRAVENOSA

III.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ictus isquémico agudo habiendo transcurrido menos de 4,5 horas desde el inicio de la clínica.

III.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. > 4,5 horas desde el inicio de la clínica o desconocimiento de la hora de inicio.
2. Existencia de hemorragia intracraneal.
3. Ictus con poca repercusión clínica: NIHSS <5.
4. Ictus con mucha afectación: NIHSS >25 así como la presencia en técnicas de imagen de criterios compatibles con malignidad (área de infarto >1/3 de ACM).
5. Diátesis hemorrágica, hemorragia intracraneal o retinopatía hemorrágica previas.
6. Traumatismo craneoencefálico en el contexto del cuadro clínico.
7. Tratamiento anticoagulante previo, ya sea con heparina sódica si prolongación de TTPA; heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas; dicumarínicos con INR >1.7; en caso de nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) si

prolongación de tiempo de trombina o disminución de actividad de factor Xa respectivamente.

8. Plaquetopenia: $< 100000/\mu\text{L}$.

9. Alteración severa del metabolismo glucídico: hipoglucemia: $<50\text{mg/dL}$ ó hiperglucemia: $>400\text{mg/dL}$.

10. Hipertensión arterial, a pesar de medidas farmacológicas, por encima de: PAM $>180\text{ mmHg}$ ó PAD $>105\text{ mmHg}$.

11. Cirugía mayor o trauma grave en los últimos 3 meses.

12. Antecedentes de afectación del sistema nervioso central: neoplasia, malformaciones vasculares, cirugía previa.

13. Parada cardíaca o parto en los últimos 10 días.

14. Presencia de procesos inflamatorios/infecciosos graves concomitantes.

15. Úlcera intestinal, varices esofágicas.

16. Enfermedad hepática grave.

17. Esperanza de vida <6 meses.

18. Presencia de enfermedad metastásica (contraindicación relativa).

III.8 ANEXO 4. TROMBECTOMÍA MECÁNICA

III.8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad entre 18 años y 80 años.

Se planteará excepcionalmente la realización de TIAM en pacientes >80 años si muy baja morbilimortalidad y excelente calidad de vida.

Se considerará alto riesgo de mortalidad la presencia de alguno de los siguientes criterios: >82 años; ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular; mujeres con fibrilación auricular; existencia de lesión en arteria carótida interna extracraneal.

2. Afectación de gran vaso de territorio anterior: segmentos M1-M2 de ACM o arteria carótida interna intracraneal o extracraneal sin contraindicada la trombolisis IV o en caso de ausencia de respuesta a trombolisis IV siempre que no se sobrepasen las 8 horas desde el inicio de la clínica.

3. En caso de desconocimiento del inicio de la sintomatología, como en el caso del ictus del despertar, siempre que el estudio de neuroimagen objetive un mismatch >30% y no existan datos compatibles con malignidad (área de infarto >1/3 de ACM).

III.8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Contraindicaciones absolutas:

1. > 8 horas desde el inicio de la clínica.
2. Existencia de hemorragia intracraneal.
3. Ictus con poca repercusión clínica: NIHSS <5.
4. Ictus con mucha afectación: NIHSS >30 así como la presencia en técnicas de imagen de criterios compatibles con malignidad (área de infarto >1/3 de ACM).
5. Coma, definido por una puntuación en escala de Glasgow ≤ 8 .
6. Diátesis hemorrágica.
7. En caso de tratamiento anticoagulante previo, sólo se contraindicará la TIAM en caso de: heparina sódica si prolongación de TTPA por encima de 2 veces el valor normal; heparinas de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en las 12 horas previas; dicumarínicos con INR >3; nuevos anticoagulantes si prolongación de tiempo de trombina o disminución de actividad de factor Xa respectivamente.
8. Plaquetopenia: < 30000/ μ L.
9. Alteración severa del metabolismo glucídico: hipoglucemia: <50mg/dL ó hiperglucemia: >400mg/dL.
10. Hipertensión arterial, a pesar de medidas farmacológicas, por encima de: PAM>180 mmHg ó PAD >105 mmHg.
11. Ausencia de evidencia de oclusión arterial.
12. Sospecha de disección aórtica.

Contraindicaciones relativas:

1. Antecedentes de afectación del sistema nervioso central: neoplasia, traumatismo craneoencefálico, malformaciones vasculares, cirugía previa, ictus en los 3 meses previos.
2. Antecedentes de hemorragia intracraneal.
3. Endocarditis bacteriana concomitante.
4. Gestación (valorar riesgo/beneficio).
5. Enfermedad terminal o comorbilidad muy severa.

III.9 ANEXO 5. MANEJO ANESTÉSICO

PROTOCOLO DE MANEJO ANESTÉSICO PARA LA REALIZACIÓN DE TIAM

1. Firma de consentimiento informado.
2. Monitorización básica: electrocardiograma, saturación periférica de O₂, presión arterial no invasiva. Monitorización hemodinámica continua (si procede).
3. Monitorización Neurológica (si procede): índice de saturación regional de oxígeno cerebral, BIS.
4. Canalización vascular periférica preferiblemente en miembros superiores. Se canalizará vía central si procede.
5. Canalización de arteria radial. Si imposibilidad técnica, se canalizará la arteria femoral por parte del Neurorradiólogo.
6. Control tiempo coagulación activado (ACT) y glucemia al inicio del procedimiento y control horario.
7. Premedicación (si precisa): Midazolam 2mg IV, Atropina 0,5mg IV.
8. Inducción anésteica con control de presión arterial invasiva. El tipo de medicación empleada se administrará según criterio del Anestesista.
9. Se preferirá la intubación orotraqueal a la colocación de mascarilla laríngea.
10. Sondaje vesical y termómetro esofágico. Control horario de diuresis y temperatura.

11. Mantenimiento anestésico para mantener BIS <60.
12. Ventilación mecánica protectora.
13. Control de TA para mantener presión arterial sistólica entre 140-180 mmHg.
14. Evitar daño neurológico secundario:
 - a. Si $T^a \geq 38^\circ\text{C}$ mediante medidas físicas y fármacos antitérmicos.
 - b. Evitar hiperglucemias >200 mg/dL e hipoglucemias <70 mg/dL.
15. Tras finalizar el procedimiento, se suspenderá la sedación y la relajación neuromuscular. Reversión neuromuscular cuando proceda.
19. Extubación para valoración neurológica precoz y disminución período de ventilación mecánica.
20. Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1 POBLACIÓN DE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO INGRESADOS EN UCI

El periodo de estudio comprendió 5 años y 9 meses, desde el 01 de abril del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2015.

Durante este periodo ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos 444 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico, de los cuales 384 se correspondieron con ictus de territorio anterior por oclusión de gran vaso. De éstos, en 11 no se realizó tromboectomía: 1 por repermeabilización completa en el momento de realizar el procedimiento como consecuencia de fibrinólisis previa; 8 por imposibilidad técnica; 2 por tratarse de casos de disección carotídea que precisaron de implante de endoprótesis definitiva sin necesidad de tromboectomía. De los 373 resultantes, en 40, no se dispuso de gasometría arterial por incidencias en la fase preanalítica al ingreso en UCI, por lo que finalmente se incluyeron en el estudio un total de 333 pacientes (figura 1).

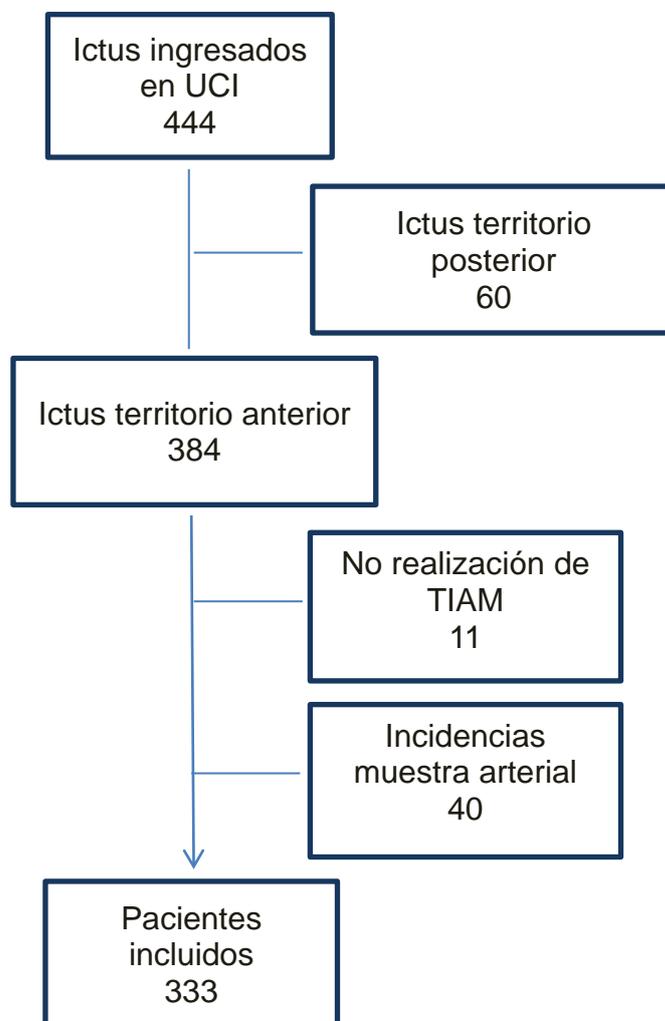


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Periodo de estudio comprendido entre 01/04/2010 - 31/12/2015.

IV.2 POBLACIÓN DE PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO DE TERRITORIO ANTERIOR TRATADOS CON TIAM

IV.2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

La mediana de edad fue de 71 años en ambos grupos. La proporción de hombres fue del 50% en el grupo de $paO_2 \leq 120$ mmHg y del 46.2% en el grupo de hiperoxia (tabla 1)

Tabla 1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y HÁBITOS DE VIDA

	$paO_2 \leq 120$ mmHg N = 214	$paO_2 > 120$ mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
Edad en años	71 (60-78)	71 (57-77)	0.49
Sexo masculino	107 (50.0)	55 (46.2)	0.51
IMC ¹	27.0 (25-30)	26 (24-28)	0.02
Tabaquismo ²	49 (22.9)	22 (18.5)	0.62

Tabla 1. Valores de variables cuantitativas expresados como mediana (rango intercuartílico). Valores de variables cualitativas expresados como n (%).

¹. Índice de masa corporal.

². Definido por hábito tabáquico activo o antecedentes de tabaquismo de <10 años.

No se encontraron diferencias en cuanto a la patología de base de los pacientes, dada por sus antecedentes médicos, y al grado de independencia funcional basal, definida por la puntuación en la escala de Rankin previa al evento isquémico que motivó el ingreso (tabla 2).

Tabla 2. ANTECEDENTES MÉDICOS

	paO ₂ ≤120mmHg N = 214	paO ₂ >120mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
Rankin basal			0.95
- 0	151 (70.9)	86 (72.3)	0.79
- 1	44 (20.7)	19 (16.0)	0.30
- ≥2	18 (8.5)	14 (11.8)	0.33
Antecedentes HTA¹	150 (70.1)	75 (63.0)	0.19
Antecedentes DLP²	96 (44.9)	48 (40.3)	0.42
Diabetes mellitus	61 (28.5)	34 (28.6)	0.99
Antecedentes EPOC	19 (8.9)	7 (5.9)	0.33
Antecedentes IRC³	12 (5.6)	7 (5.9)	0.92
Fibrilación/flutter auricular	88 (41.1)	45 (37.8)	0.55
Ictus previo	26 (12.1)	12 (10.1)	0.57
Tratamiento antiagregante previo	64 (29.9)	39 (32.8)	0.59
Tratamiento anticoagulante previo	35 (16.4)	18 (15.1)	0.77

Tabla 2. Valores de variables expresados como n (%).

¹. Hipertensión arterial

². Dislipemia

³. Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m²

IV.2.2 SITUACIÓN CLÍNICA EN EL MOMENTO DE LA ATENCIÓN MÉDICA

Los grupos resultaron ser homogéneos respecto al nivel de gravedad al ingreso, según la puntuación obtenida en las escalas GCS, NIHSS y APACHE. También lo fueron en cuanto a los hallazgos objetivados en la TC diagnóstica tras el ictus, con presencia de áreas de isquemia aguda entorno al 49% de los pacientes en ambos grupos y con un área de territorio salvable igual similar, definida por el mismatch en la TC de perfusión. Se observó una mayor proporción de pacientes con hallazgos compatibles con infartos crónicos en el grupo de $paO_2 \leq 120$ mmHg, si bien esta diferencia no fue significativa.

Sí se encontraron diferencias significativas en cuanto a la etiología del ictus. De tal forma que, en la mayoría de los pacientes con una $paO_2 \leq 120$ mmHg, el origen resultó ser cardioembólico. Fundamentalmente se trató de pacientes con fibrilación auricular conocida o diagnosticada durante el ingreso. No así en el grupo de hiperoxia, en el que el ictus se relacionó con una causa aterotrombótica. Por otro lado, hubo un porcentaje considerable de pacientes en los que no se pudo establecer la causa.

Tabla 3. DATOS CLÍNICOS EN EL MOMENTO DE LA ATENCIÓN MÉDICA

	paO ₂ ≤120mmHg N = 214	paO ₂ >120mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
GCS preprocedimiento	14 (13-15)	14 (12-15)	0.44
NIHSS preprocedimiento	18 (12-21)	19 (14-22)	0.09
APACHE	15 (12-19)	16 (12-22)	0.23
Hallazgos en TC			0.11
- Sin isquemia	80 (38.1)	53 (44.5)	0.25
- Áreas isquémicas agudas ¹	103 (49.0)	59 (49.6)	0.97
- Áreas de infarto antiguo	27 (12.9)	7 (5.9)	0.05
Missmatch	70 (50-80)	70 (50-82)	0.43
Etiología del ictus			0.02
- Cardioembólico	96 (44.9)	34 (28.6)	<0.01
- Aterotrombótico	69 (32.2)	48 (40.3)	0.14
- No filiado	49 (22.9)	37 (31.1)	0.10
Ictus del despertar	25 (11.7)	12 (10.1)	0.66

Tabla 3. Valores de variables cuantitativas expresados como mediana (rango intercuartílico). Valores de variables cualitativas expresados como n (%).

¹. Incluye signos de isquemia aguda y signos indirectos de isquemia: signo de la arteria cerebral media hiperdensa, borramiento de surcos corticales y/o de la región insular, atenuación de contraste, compresión ventricular.

IV.2.3 DATOS RELACIONADOS CON LA TROMBECTOMÍA INTRAARTERIAL MECÁNICA. TASA DE RECANALIZACIÓN

Los tiempos transcurridos desde el evento isquémico hasta la TIAM fueron similares, 270 (210-367) vs 300 (220-398), $p=0.24$. Tampoco hubo diferencias en cuanto al tipo de procedimiento empleado, ya fuera TIAM o TIAM más angioplastia carotídea con implante de stent.

La tasa de recanalización fue extraordinariamente alta, con un grado de reperfusión TICI 2b ó 3 alrededor del 90% en ambos grupos, 93.9 vs 89.9, $p=0.18$ (Tabla 4).

Se observaron diferencias significativas en cuanto a la situación respiratoria de ingreso en UCI tras el procedimiento. Así la proporción de pacientes que ingresaron intubados y dependientes de ventilación mecánica fue significativamente mayor en el grupo de hiperoxia, 45.3% vs 66.4%, $p<0.01$, respecto a los que ingresaron extubados en respiración espontánea.

Tabla 4. DATOS EN RELACIÓN CON LA TIAM

	paO ₂ ≤ 120 mmHg N = 214	paO ₂ > 120 mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
Tiempo (minutos) desde inicio síntomas hasta TIAM	270 (210-367)	300 (220-398)	0.24
Tipo de intervencionismo:			0.50
- TIAM	180 (84.1)	101 (84.9)	0.85
- TIAM + stenting	34 (15.9)	18 (15.1)	0.85
Grado de reperfusión¹:			0.18
- Reperfusion exitosa	201 (93.9)	107 (89.9)	
- Reperfusion no exitosa	13 (6.1)	12 (10.1)	
Ingreso IOT²	97 (45.3)	79 (66.4)	<0.01

Tabla 4. Valores de variables cuantitativas expresados como mediana (rango intercuartílico). Valores de variables cualitativas expresados como n (%).

¹. Reperfusion exitosa incluye TICI 2b y TICI 3. Reperfusion no exitosa incluye TICI ≤ 2a.

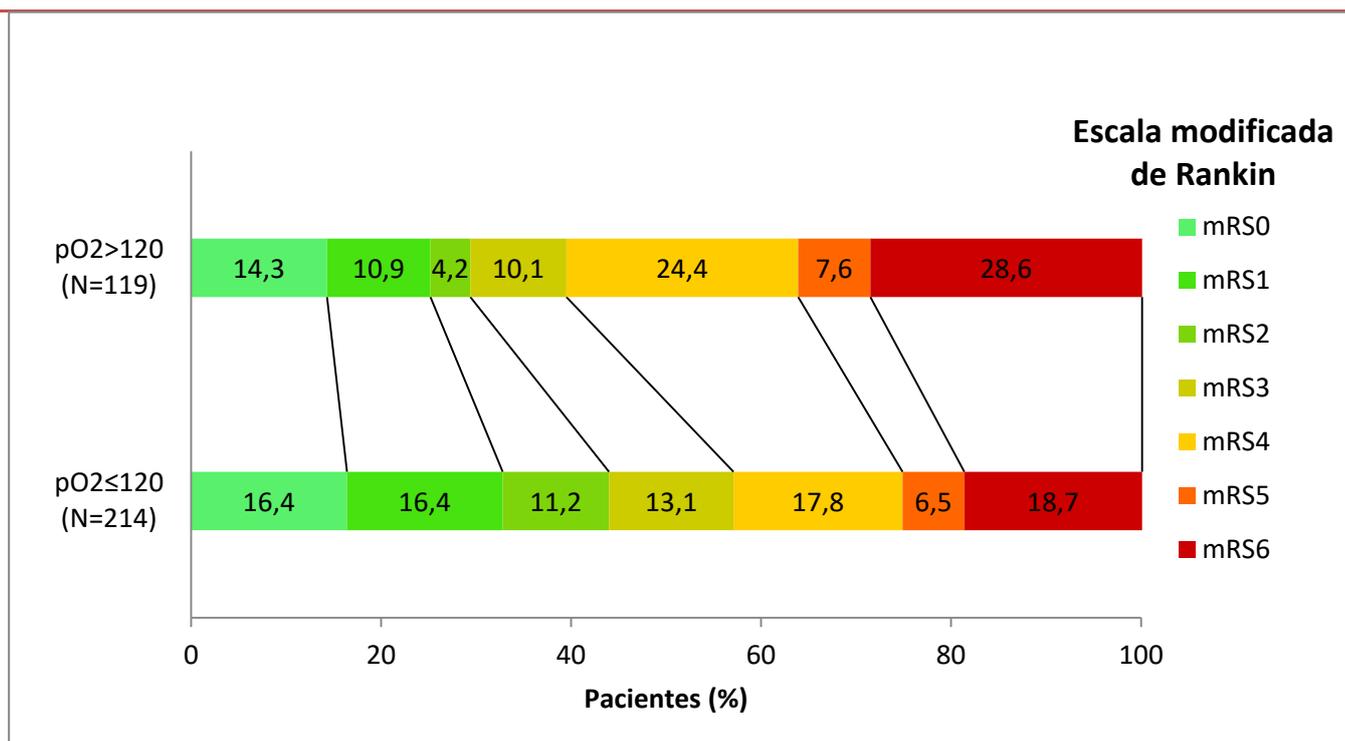
². Pacientes con intubación orotraqueal al ingreso en UCI tras la TIAM.

IV.2.4 SUPERVIVENCIA Y RECUPERACIÓN FUNCIONAL. ESCALA DE RANKIN

Se evaluó la efectividad de la atención médica en base a la clase funcional alcanzada por los pacientes a los 90 días, según la puntuación obtenida en la mRS. Como ya se ha comentado anteriormente, se consideró un mal resultado funcional un score de 4 ó más puntos.

Existieron diferencias significativas en la distribución de los scores entre ambos grupos, de tal forma que, los niveles bajos de pO_2 se relacionaron en mayor medida con puntuaciones más bajas de mRS. Así, los mejores resultados, tanto para $mRS \leq 2$ como para $mRS \leq 3$, se obtuvieron en aquellos pacientes con una $pO_2 < 120$ mmHg, en un 43.9% y 57% Vs 29.4% y 39.5% para el grupo de hiperoxia respectivamente, $p < 0.01$.

La mortalidad de los pacientes a los 90 días fue significativamente mayor en el grupo de hiperoxia, 28.6% vs 18.7%, $p = 0.04$ (figura 2).



	paO ₂ ≤120mmHg N = 214	paO ₂ >120mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
mRS a los 90 días			
- 0-1	70 (32.7)	30 (25.2)	0.15
- 0-2	94 (43.9)	35 (29.4)	<0.01
- 0-3	122 (57.0)	47 (39.5)	<0.01

Figura 2. Distribución de los scores en la escala modificada de Rankin a los 90 días tras la TIAM para cada uno de los grupos.

Valores de variables expresados como n (%).

La distribución de los scores en ambos grupos fue desigual, de forma significativa, observándose un 60.5% de casos con mRS≥4 en el grupo de hiperoxia, frente a un 43.0% en el grupo de pO₂<120, OR 2.03 (IC 95%, 1.29-3.21, p<0.01). La mortalidad fue mayor en el grupo de hiperoxia, 28.6% vs 18.7%, p=0.04.

IV.2.5 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO DE REGRESIÓN

Se obtuvo un modelo de regresión máximo incluyendo las variables de confusión identificadas mediante un análisis univariado previo, entre las que se encontraron: edad, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia renal crónica, tratamiento anticoagulante previo, puntuación de rankin basal, puntuación de APACHE, NIHSS y GCS inicial, catalogación como ictus del despertar, hallazgos en la TC previo a la TIAM, área de tejido salvable según mismatch, tiempo transcurrido hasta la realización de la TIAM, grado de reperfusión alcanzado y situación respiratoria al ingreso en UCI tras la TIAM, dependiendo de si permanecían con intubación orotraqueal (IOT) o no (tabla 5).

Tabla 5.

	mRS≤3 N = 169	mRS≥4 N = 164	Nivel de significación (p valor)
Edad en años	67 (55-76)	74 (66-79)	<0.01
Sexo masculino	84 (49.7)	78 (47.6)	0.70
IMC¹	27 (24-29)	27 (25-30)	0.32
Tabaquismo²	57 (33.7)	40 (24.4)	0.06
Rankin basal			0.02
- 0	130 (76.9)	107 (65.6)	0.02
- 1	27 (16.0)	36 (22.1)	0.16
- ≥2	12 (7.1)	20 (12.3)	0.11
Antecedentes HTA³	104 (61.5)	121 (73.8)	0.02
Antecedentes DLP⁴	71 (42.0)	73 (44.5)	0.64
Diabetes mellitus	40 (23.7)	55 (33.5)	0.05
Antecedentes EPOC	10 (5.9)	16 (9.8)	0.19

Antecedentes IRC⁵	7 (4.1)	12 (7.3)	0.21
Fibrilación/flutter auricular	65 (38.5)	68 (41.5)	0.58
Ictus previo	22 (13.0)	16 (9.8)	0.35
Tratamiento antiagregante previo	49 (29.0)	54 (32.9)	0.44
Tratamiento anticoagulante previo	22 (13.0)	31 (18.9)	0.14
GCS preprocedimiento	15 (14-15)	14 (11-15)	<0.01
NIHSS preprocedimiento	16 (11-20)	19 (16-22)	<0.01
APACHE	13 (12-17)	18 (14-24)	<0.01
Hallazgos en TC			0.12
- Sin isquemia	74 (44.3)	59 (36.4)	0.14
- Áreas isquémicas agudas ⁶	73 (43.7)	89 (54.9)	0.04
- Áreas de infarto antiguo	20 (12.0)	14 (8.6)	0.32
Missmatch	70 (60-80)	60 (40-80)	<0.01
Etiología del ictus			0.90
- Cardioembólico	64 (37.9)	66 (40.2)	0.66
- Aterotrombótico	61 (36.1)	56 (34.1)	0.71
- No filiado	44 (26.0)	42 (25.6)	0.93
Ictus del despertar	14 (8.3)	23 (14.0)	0.10
Tiempo (minutos) desde inicio síntomas hasta TIAM	270 (210-360)	290 (211-390)	0.17
Tipo de intervencionismo			0.67
- TIAM	144 (85.2)	137 (83.5)	
- TIAM + stenting	25 (14.8)	27 (16.5)	
Grado de reperfusión⁷			<0.01
- Reperfusión exitosa	164 (97.0)	144 (87.8)	
- Reperfusión no exitosa	5 (3.0)	20 (12.2)	
Ingreso IOT⁸	71 (42.0)	105 (64.0)	<0.01

Tabla 5. Valores de variables cuantitativas expresados como mediana (rango intercuartílico). Valores de variables cualitativas expresados como n (%).

¹. Índice de masa corporal.

- ². *Definido por hábito tabáquico activo o antecedentes de tabaquismo de <10 años.*
 - ³. *Hipertensión arterial.*
 - ⁴. *Dislipemia.*
 - ⁵. *Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m².*
 - ⁶. *Incluye signos de isquemia aguda y signos indirectos de isquemia: signo de la arteria cerebral media hiperdensa, borramiento de surcos corticales y/o de la región insular, atenuación de contraste, compresión ventricular*
 - ⁷. *Reperusión exitosa incluye TICl 2b y TICl 3. Reperusión no exitosa incluye TICl ≤2a.*
 - ⁸. *Pacientes con intubación orotraqueal al ingreso en UCI tras la TIAM.*
-

Se realizó un ajuste tan sólo por aquellas variables cuya exclusión del modelo supuso una modificación de la OR de la variable hiperoxia mayor del 10%, según el principio de parsimonia, como fueron la edad, puntuación de APACHE, área de tejido salvable, y la persistencia de intubación orotraqueal al ingreso en UCI. Además, consideramos que se debía incluir, a pesar de no inducir confusión, el sexo, dada la existencia de argumentos científicos en la literatura que establecen diferencias entre sexos en cuanto al pronóstico del ictus ⁸¹, el grado de reperusión alcanzado tras la TIAM, así como la puntuación de NIHSS previo a la trombectomía, por su importancia a la hora de interpretar los resultados. No se identificaron variables de interacción en el modelo.

Tabla 6. **MODELO FINAL**

	Coef. de regresión	Nivel de significación (p valor)	OR (IC 95%)
pO₂ > 120 mmHg	0,82	0,01	2,27 (1.22-4.23)
Sexo	-0,11	0,70	0,89 (0.50-1.58)
Edad	0,03	0,02	1,03 (1.00-1.06)
Ingreso IOT¹	<0,01	0,99	1,00 (0.54-1.84)
APACHE	0,15	<0.01	1,16 (1.09-1.23)
NIHSS_preprocedimiento	0,08	0,01	1,08 (1.02-1.15)
Missmatch	-0,02	<0.01	0,98 (0.96-0.99)
Grado de reperfusión	0,35	0,56	1,42 (0.43-4.69)

Tabla 6.

¹. Pacientes con intubación orotraqueal al ingreso en UCI tras la TIAM.

Se comprobó la correcta calibración del modelo en base al test de Hosmer-Lemeshow, $p = 0.47$.

En la tabla 7 se muestran los resultados según el modelo de regresión ajustado y no ajustado. En el modelo final, tras el ajuste, el mal resultado funcional siguió siendo significativamente mayor en el grupo de hiperoxia, OR 2.27 (IC 95%, 1.22-4.23, $p=0.01$). Así, la hiperoxia se constituye como un factor independiente de mal resultado funcional, siendo 2.27 veces más frecuente entre los pacientes con $mRS \geq 4$.

Tabla 7. **ENDPOINT PRIMARIO**

	paO ₂ ≤ 120 mmHg N = 214	paO ₂ > 120 mmHg N = 119	OR sin ajuste Valor (IC 95%)	OR ajustado ¹ Valor (IC 95%)
mRS ≥ 4 a los 90 días	92 (43.0)	72 (60.5)	2.03 (1.29-3.21)	2.27 (1.22-4.23)

Tabla 7. Valores de variables cualitativas expresados como n (%).

¹. Modelo final, ajustado por sexo, edad, APACHE, NIHSS, mismatch, grado de reperfusión y persistencia de intubación orotraqueal al ingreso en UCI.

El modelo obtenido presentó una sensibilidad del 74.6% y una especificidad del 71.3%.

Tabla 8. **CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO**

Observado		Pronosticado			
		mRS ≥ 4			
		NO	SÍ	Total	
mRS ≥ 4	NO	106	36	142	S = 74.6
	SÍ	39	97	136	E = 71.3
Total		145	133	178	

Tabla 8.

¹. Sensibilidad. Valor expresado en %.

². Especificidad. Valor expresado en %.

Se evaluó la capacidad discriminativa del modelo mediante la construcción de una curva ROC. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.81, concluyendo que en el 81% de los casos podremos predecir la obtención de un buen/mal resultado funcional en base a las cifras de paO_2 .

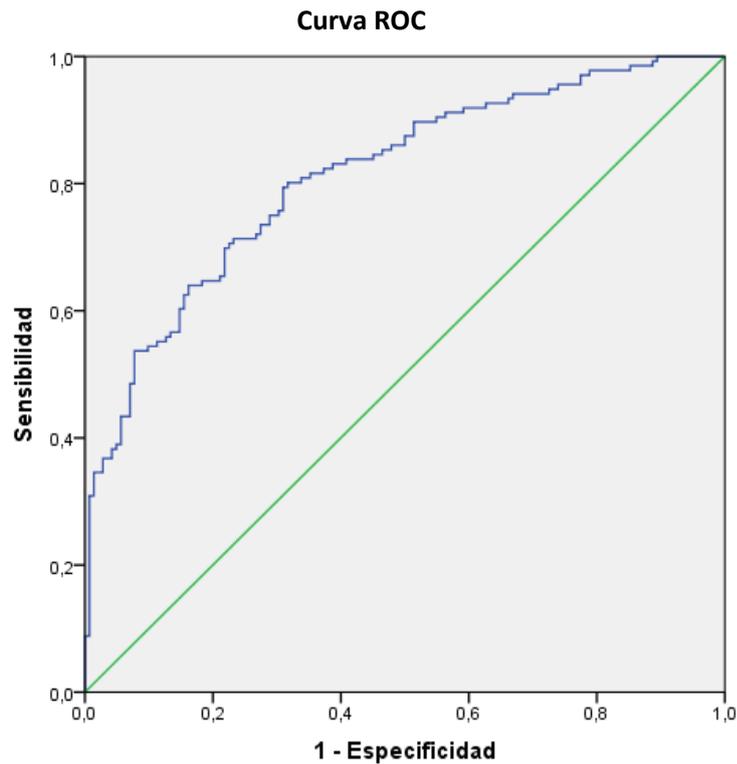


Tabla 9. ÁREA BAJO LA CURVA

AUC	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,81	0,02	<0.01	0,76	0,86

Por otro lado, se observó que los pacientes que presentaron hiperoxia obtuvieron un NIHSS a las 24 horas de la trombectomía significativamente mayor, 15 vs 9.5, $p < 0.01$; y, probablemente en relación a estos hallazgos, precisaron de una estancia en UCI más prolongada, 3 días Vs 2 días, $p = 0.03$ (tabla 7).

Tabla 7. **ENDPOINTS SECUNDARIOS**

	paO ₂ ≤ 120 mmHg N = 214	paO ₂ > 120 mmHg N = 119	Nivel de significación (p valor)
Días ingreso UCI	2 (2-4)	3 (2-6)	0.03
NIHSS tras TIAM ¹	9.5 (3-17)	15 (7-20)	<0.01

Tabla 7. Valores expresados como mediana y rango intercuartílico.

¹. Puntuación de NIHSS obtenida a las 24h tras la realización de TIAM.

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

En la última década se ha producido un desarrollo considerable en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos de neurotoxicidad e inflamación asociados a la isquemia cerebral, y a la luz de estas investigaciones se están identificando las mejores opciones terapéuticas para cada paciente.

En el ictus isquémico se produce una interrupción o una reducción severa del flujo sanguíneo de una determinada arterial cerebral, produciendo hipoxia de ese territorio. Tras la isquemia y, fundamentalmente tras la reoxigenación que se produce durante la fase de reperfusión, se generan radicales libres. Éstos favorecen el desarrollo de una respuesta inflamatoria, que comienza a nivel microvascular, aumentando el estrés oxidativo y las reacciones que se producen en el citosol y las organelas. Todo ello contribuye a la destrucción celular. Por otro lado, el cerebro resulta especialmente vulnerable, en comparación con otros órganos, por varios motivos, ya que genera muchos más radicales libres y posee una capacidad antioxidante protectora relativamente baja.

Ya se sabe que existe una asociación estrecha entre hipoxia, deterioro neurológico y mortalidad después del accidente cerebrovascular. Por ello, tradicionalmente, las medidas iniciales en el tratamiento del ictus estaban encaminadas a la consecución de unos niveles de oxígeno en sangre elevados, para aumentar su disponibilidad en el territorio isquémico en un intento de contrarrestar la hipoxia cerebral. Intuitivamente parece lo correcto, sin embargo existe poca evidencia respecto al beneficio del oxígeno suplementario en pacientes no hipoxémicos.

De los pocos trabajos publicados, el de Ronning Om y cols., un cuasi-randomizado, que destaca por su elevado tamaño muestral, con un total de 550 pacientes incluidos, evalúa la repercusión de la oxigenoterapia en el ictus isquémico según datos de morbilidad ⁸². Aleatorizaron a dos grupos, uno que recibió O₂ al 100% con gafas nasales a 3L/min durante las primeras 24 horas desde el inicio de la clínica, y otro control que se mantuvo respirando aire ambiente. Concluyeron que existía una menor mortalidad global al año, y un menor grado de discapacidad a los 7 meses en el grupo control, si bien estas diferencias no fueron significativas. En el análisis de subgrupos, esta diferencia se hizo más evidente, hasta alcanzar niveles de significaciónn en aquellos ictus que se consideraron como no severos (con una puntuación en la escala escandinava de ictus de ≤ 40 puntos al ingreso). Estos hallazgos no discrepan de los nuestros, si bien, poseen una menor rotundidad en sus afirmaciones, probablemente en relación con algunas de las limitaciones de su trabajo. Entre ellas, probablemente la más importante, sea la gran similitud entre grupos, como consecuencia del diseño basado en la intención de tratar, a diferencia de nuestro estudio, en el que los pacientes se clasificaron atendiendo al nivel de oxemia alcanzado tras la oxigenoterapia. Ellos administraron oxígeno a todos aquellos pacientes que, por su patología de base o por su situación clínica al ingreso, lo precisaran, a criterio del médico responsable, independientemente del grupo asignado. Así, hasta 66 pacientes del grupo control (un 26%) recibieron oxígeno suplementario y 33 pacientes del grupo de intervención (un 10%) no lo recibieron, a pesar de tenerlo prescrito. A esta falta de homogeneidad, contribuyó la existencia de una gran variabilidad en la duración de la oxigenoterapia aplicada y, por otro lado, la ausencia de controles de los

niveles sanguíneos de oxígeno, ya sea mediante gasometría arterial o pulsioximetría, a lo largo del periodo de seguimiento. Además no se hizo distinción en el tipo de ictus, hemorrágico o isquémico, ni en la localización. A la hora del desarrollo estadístico, se echa de menos la construcción de un modelo de regresión que evite sesgos, ya que tan sólo aplican un análisis univariado para establecer la asociación entre variables.

A la hora de evaluar el grado de discapacidad, o el nivel de independencia, existen varias escalas potencialmente aplicables. En este caso utilizaron el Índice de Barthel y/o la Escala Escandinava de Ictus a los 7 meses. Nosotros, en cambio, utilizamos la escala de Rankin modificada. A este respecto, a pesar de la falta de uniformidad en los estudios existentes, no existen diferencias sustanciales en el empleo de una u otra escala como herramienta de diagnóstico funcional en el ictus ⁸³.

Existen trabajos de menor envergadura, como el publicado por Singhal y cols. ⁶⁵ de tan sólo 16 pacientes con ictus de territorio anterior con menos de 12 horas de evolución. Con una estructura similar, en este caso establecieron dos ramas de tratamiento, una que recibió oxígeno con mascarilla a 45 L/min durante 8 horas y otra control respirando aire ambiente, con la salvedad de que en el grupo control, incluyeron, además, aquellos pacientes que precisaron de oxígeno en gafas nasales a 1-3 L/min para mantener una $\text{satO}_2 > 95\%$.

Curiosamente se excluyeron del estudio aquellos que precisaron de >3 L/min para mantener $\text{satO}_2 > 95\%$. El grado de recuperación funcional se cuantificó en base a la puntuación de NIHSS, escala escandinava de ictus y mRS. Fue similar entre ambos grupos para distintos periodos de tiempo, desde el comienzo del ictus hasta los 3 meses, si bien no mostraron el grado de

significación para todas las variables. Tampoco se realizó un análisis multivariante, debido, probablemente, al escaso número de pacientes. Un punto atractivo de este estudio, es la determinación del grado de reperfusión alcanzado tras la reperfusión mediante resonancia magnética. Se sabe que la hiperoxia induce vasoconstricción en el tejido cerebral normal. Sin embargo, aquí, la hiperoxia aumentó de forma significativa el FSC relativo y el VSC relativo a las 24 horas en áreas que presentaban un aumento del TTM al ingreso (fig. 1), no así a los 3 meses. Los parámetros normalizados se obtuvieron al dividir por sus valores correspondientes al ingreso. En el estudio no se estableció el grado de hiperoxia, ya que no se muestran los niveles de oxemia durante la fase con oxígeno suplementario.

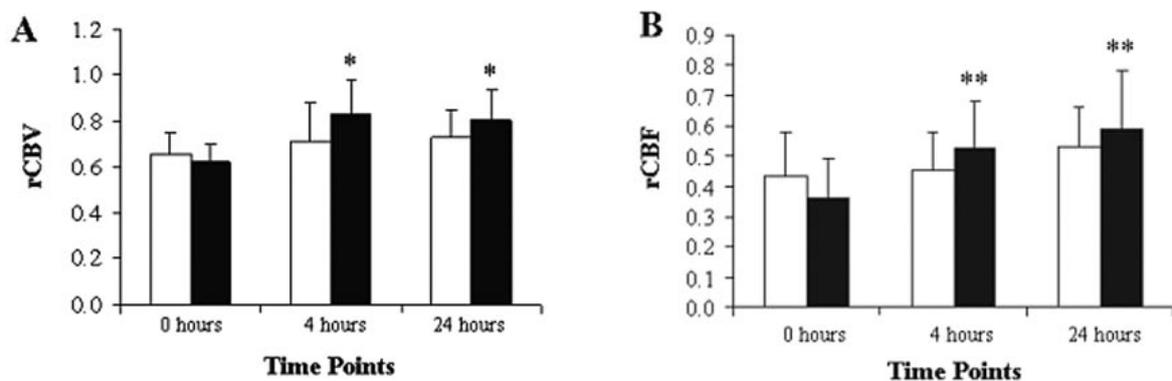


Fig 1. Cambios relativos en el FSC y VSC relativos, en relación con la oxigenoterapia con mascarilla. A las 4 y 24 horas existió un aumento significativo en el rCBV y rCBF en el grupo de intervención (* $P < 0,01$; ** $P < 0,05$). Singhal et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(4):797–802.

Valores normalizados, media \pm DE

Volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), flujo sanguíneo cerebral relativo (rCBF);

Grupo control: barras blancas; grupo intervención: barras negras.

Otro más reciente, desarrollado por E. Chiu y cols.⁸⁴ comparó la administración de oxígeno con mascarilla al 40% frente a la administración en gafas nasales a 2L/min. Tan sólo se incluyeron un total de 46 pacientes, 17 Vs 29 respectivamente. Concluyeron que existía una menor mortalidad (1 vs 6, $p=0.048$) y una menor incidencia de adversos, concretamente neumonía (1 vs 6, $p=0.048$), en el rama tratada con mascarilla, tan sólo para los subgrupos con oclusión completa de ACM. El estudio no informa nada respecto al tipo terapia de repercusión empleada, la duración de la fase de aporte de oxígeno, ni los niveles de oxemia de los pacientes durante el periodo de seguimiento. Todo esto, unido al reducido tamaño del estudio y la falta de un soporte estadístico adecuado, hace que este trabajo arroje un bajo nivel de evidencia a la hipótesis planteada.

Sin embargo, el estudio más importante que se ha llevado en marcha hasta el momento es el “*Stroke Oxygen Study*”, un multicéntrico prospectivo aleatorizado a simple ciego, que evaluaba si el tratamiento rutinario con oxígeno con gafas nasales a 2-3 L/min durante las primeras 72 horas evento cerebrovascular mejoraba el resultado a largo plazo⁸⁵. En relación con este trial, se han publicado dos estudios piloto sucesivos que muestran los resultados obtenidos a los 7 días⁸⁶ y a los 6 meses⁸⁷ para una misma cohorte de pacientes.

Centrándonos en este último, se incluyó un total de 301 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico o hemorrágico. Una cifra sensiblemente inferior a la nuestra, con una duración similar, en este caso 4 años, sobre todo si tenemos en cuenta el llamativo número de valores perdidos (99 en total en los que no se obtuvo información de su puntuación de mRS o Barthel a los 6

meses) y que tan sólo 142 de estos pacientes presentaron un ictus isquémico de territorio anterior.

No encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en el grado de dependencia funcional alcanzado a los 6 meses, tanto por mRS como por escala de Barthel, si bien el tipo de sujetos incluidos en el estudio difirió considerablemente al nuestro, ya que no recibieron ningún tratamiento de reperfusión, ya fuese farmacológico y/o mecánico, o al menos no se menciona en la publicación. Probablemente esto se deba al bajo nivel de gravedad de los pacientes incluidos, con una media de NIHSS al ingreso de 6 en el grupo tratado con oxígeno y de 5 en el control. En nuestro caso la mediana fue de 19 y 18. Destaca también la demora hasta la randomización, con una media de 17 horas y 48 minutos en el grupo de intervención y de 16 horas y 31 minutos en el grupo control. Nuestro estudio se llevó a cabo con una cohorte seleccionada de pacientes diagnosticados de ictus de territorio anterior por oclusión de gran vaso, que recibió tratamiento endovascular mecánico en un máximo de 8 horas hasta la punción femoral y/o tratamiento farmacológico con r-TPA en las 4.5 primeras horas.

Por otro lado, y al igual que en varios de los trabajos comentados, realizaron un análisis por intención de tratar sin incluirse los niveles de oxemia alcanzados en cada uno de los grupos. Establecieron como endpoint primario el nivel de dependencia, en este caso, a los 6 meses, en función de dos escalas, la mRS y escala de Barthel. Construyeron un modelo de regresión logística, cuyas variables difirieron sensiblemente de las empleadas en nuestro estudio, ya que, si bien introdujeron la edad, el sexo, el tipo de ictus, el NIHSS inicial y la satO_2 en el momento de la randomización, no tuvieron en cuenta el área de territorio

salvable. Además en nuestro trabajo ajustamos por una segunda escala de gravedad al ingreso, de notorio peso estadístico, como es el APACHE.

Más recientemente publicaron una comunicación en el *International Stroke Conference* de 2016, donde también aseguraban que el oxígeno suplementario durante 72 horas tras el ictus, no mejoraba el resultado funcional a los 90 días independientemente del nivel de gravedad del ictus al ingreso ⁸⁸.

Sin embargo estos estudios piloto se siguieron de un ensayo más amplio con el mismo diseño, que se detuvo prematuramente tras la inclusión de 86 pacientes debido a un desequilibrio entre los fallecidos, a favor del grupo de control (20% en el grupo tratado con oxígeno frente al 8% con aire ambiente). Estos datos avalan los resultados alcanzados en nuestro estudio, en el que las condiciones de hiperoxia se relacionan con un peor resultado funcional.

En relación con esto, Rincon y cols. ya observaron, en su publicación del 2014 ⁷⁴, que los pacientes con hiperoxia presentaban una mayor mortalidad que aquellos con niveles de pO₂ normales e incluso con hipoxia, OR 1.7, IC 95%, 1.3-2.1, p<0.001 Vs OR 1.3, IC 95%, 1.1-1.7, p<0.010 respectivamente, en una cohorte de 2894 pacientes ventilados que habían sufrido un accidente cerebrovascular (fig. 2). Si bien en el análisis estratificado, incluyendo tan sólo a los ictus de origen isquémico, estas diferencias carecieron de significación. En este multicéntrico estadounidense, del que formaron parte 131 hospitales, se incluyeron un total de 554 pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos diagnosticados de ictus isquémico durante un periodo de seguimiento de 5 años.

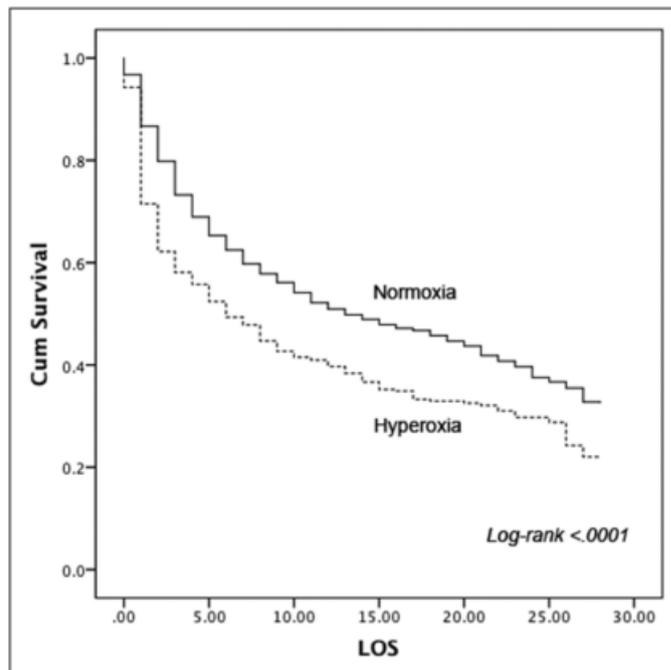


Fig. 2. Curva de Kaplan-Meier de la mortalidad a los 28 días entre el grupo de hiperoxia (línea discontinua) y el grupo de normoxia (línea continua). Rincon F et al. Association Between Hyperoxia and Mortality After Stroke. Crit Care Med. 2014;42(2):387–96

LOS: días de estancia hospitalaria

Consideraron condiciones de hiperoxia, cifras de pO_2 por encima de 300 mmHg en la gasometría arterial al ingreso en UCI. El cut off a partir del cual podemos hablar de hiperoxia no está bien definido en la literatura. Evert de Jonge y cols. en su estudio publicado en 2008 observaron que, tanto una FiO_2 elevada, como una pO_2 alta o baja en las primeras 24 horas de ingreso en UCI se constituyeron como factores independientes de mortalidad, para una muestra de más de 36.000 pacientes. El intervalo de paO_2 que se relacionó con una menor mortalidad fue de 94-123 mmHg.⁷⁹ Esta cifra máxima de paO_2 coincide con el límite a partir del cual nuestros pacientes han obtenido un peor resultado

funcional. De ahí que hayamos considerado como dintel, el valor de 120 mmHg para establecer las condiciones de hiperoxia.

Los efectos nocivos de la hiperoxia se conocen desde hace décadas. Gran parte de la toxicidad del oxígeno se ha atribuido al estrés oxidativo por aumento de radicales libres ⁷².

La hiperoxia conduce un incremento lineal en la producción de ERO, entre las que se encuentran el O_2^- , H_2O_2 y $ONOO^-$, que oxidan estructuras básicas para la célula, provocando desnaturalización de proteínas, modificaciones en el DNA y peroxidación de los lípidos de membrana, responsables de provocar lesiones tanto a nivel endotelial y parenquimatoso ⁸⁹. Además inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias ⁹⁰ y participan en la activación de mecanismos de muerte celular programada, mediante la activación de caspasas, moléculas inductoras de apoptosis ⁹¹. Varios autores han planteado la hipótesis de que la hiperoxia en pacientes críticos podría interrumpir el establecimiento de mecanismos de compensación (mitocondrial, genes relacionados con HIF-1 ...), provocando paradójicamente un efecto perjudicial ⁹⁰.

Paralelamente, en el terreno de la Cardiología, existen múltiples estudios que ponen de manifiesto los efectos deletéreos del oxígeno. Se sabe que provoca constricción en distintos territorios vasculares, entre los que se encuentran las arterias coronarias, además de las cerebrales, pulmonares y renales. Así, la ventilación con una alta fracción de oxígeno inspirado se asocia con reducción del gasto cardíaco ⁹². Se ha demostrado, que la hiperoxia normobárica reduce el flujo sanguíneo coronario en un 8-29% tanto en sujetos normales como en

pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca crónica. Esta reducción del flujo coronario provoca una reducción de la liberación, y por tanto de la disponibilidad, de oxígeno a nivel miocárdico ⁹³. Bodetoft y cols, observaron que la entrega sistémica y coronaria de oxígeno era menor en sujetos sanos con aporte de oxígeno a 8L/min, a pesar del aumento en la paO_2 , atribuible a una disminución del flujo sanguíneo coronario y por tanto una peor perfusión miocárdica, lo que se traducía en una disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, objetivado por RM ⁹⁴. En base a toda la evidencia disponible, la Sociedad Europea de Cardiología propuso que no se debía administrar oxígeno de forma rutinaria a pacientes con sospecha de dolor torácico de origen coronario a no ser que la $satO_2$ estuviera por debajo del 90% ⁹⁵.

De acuerdo con estos hallazgos, estudios en sujetos sanos han demostrado que la hiperoxia se asocia con una disminución en el flujo sanguíneo cerebral ⁹⁶, pudiendo reducirse entre un 11-33% ⁹⁷⁹⁸, como se muestra en la figura 3. Si la disminución de la perfusión fuera mayor que el aumento del contenido de oxígeno arterial durante la hiperoxia, el suministro regional de oxígeno neto también disminuiría ⁹⁹. Aquellos pacientes cuyos mecanismos de autorregulación cerebral se encuentren afectados, como es el caso de los pacientes con ictus, probablemente se puedan ver más afectados por esta disbalance entre flujo y contenido de oxígeno.

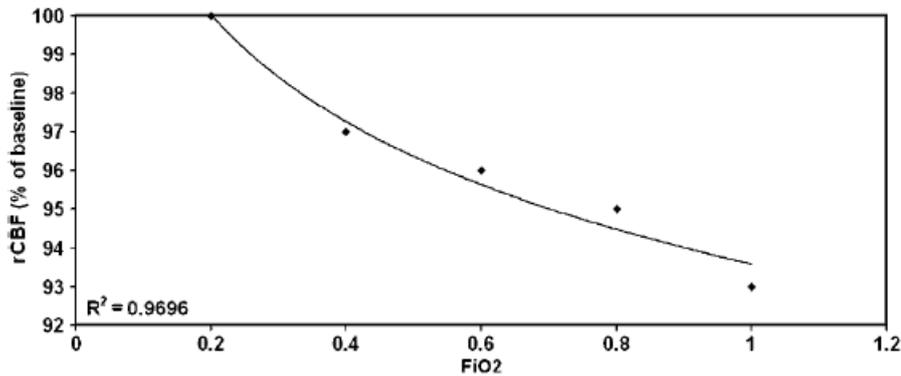


Fig. 3. Cambios relativos en la perfusión de la sustancia gris en relación con el aumento de FiO_2 . Bulte et al. *Cerebral perfusion response to hyperoxia. J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(1):69–75.

$rCBF$: flujo sanguíneo cerebral relativo expresado como % del basal; FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno.

Los mecanismos por los que el oxígeno causa constricción a nivel microvascular continúan sin estar completamente claros. Se ha visto que, en sujetos sanos, la respiración con oxígeno al 100% durante 10 minutos reduce la respuesta vasodilatadora a la ACh endotelial en un 30% en comparación con la respuesta durante la respiración con FiO_2 al 21%, y que este efecto se anula tras la administración de AAS o ácido ascórbico. Estos datos apuntan a que la inhibición de prostaglandinas puede estar implicada en la patogenia de la hiperoxia, a lo que puede contribuir la producción de ERO¹⁰⁰.

También se plantea la hipótesis de que la disminución del flujo sanguíneo cerebral puede estar en relación con la inactivación del óxido nítrico (NO) por O_2^{-101} .

A nivel cerebral, el efecto vasoconstrictor por parte de las ERO es concentración dependiente. De esta forma, O_2^- , H_2O_2 y $ONOO^-$, a concentraciones muy bajas, provocan vasodilatación, mientras que a concentraciones elevadas inducen vasoconstricción, pudiendo agravar el

cuadro isquémico que se produce en el ictus. Además favorecen la agregación plaquetaria, la formación de lesiones focales en las membranas celulares endoteliales y la permeabilidad endotelial ¹⁰².

Sin embargo también se plantean otros mecanismos al margen de los puramente relacionados con las ERO. Se sabe que los glóbulos rojos liberan mayores cantidades de ATP durante la hipoxia que da como resultado una respuesta vasodilatadora, que se vería afectada en condiciones de hiperoxia, influyendo en los mecanismos de autorregulación ¹⁰³.

Otros trabajos sugieren que la vasoconstricción puede estar en relación con la hipocapnia inducida por la hiperoxia y no tanto en relación con los altos niveles de oxígeno ¹⁰⁴. La hiperoxia tiene un efecto estimulante sobre la respiración que en la mayoría de los sujetos provoca hiperventilación y como consecuencia una disminución de los niveles de CO₂. Existen varios mecanismos para explicar la hiperventilación por hiperoxia ¹⁰⁵: como consecuencia del efecto Haldane, las elevadas concentraciones de O₂ provocan una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el CO₂, desplazándolo y aumentando sus niveles disueltos en sangre. Esto provoca un incremento en la ventilación alveolar como consecuencia de la estimulación de los quimiorreceptores de CO₂ centrales, conduciendo a una situación de hipocapnia, lo que disminuye el flujo sanguíneo cerebral por vasoconstricción ¹⁰⁶. La tomografía por emisión de positrones proporciona resultados similares, observando que la reducción del flujo sanguíneo cerebral durante la inhalación de oxígeno al 100% se invierte completamente cuando añadimos dióxido de carbono al oxígeno inhalado ¹⁰⁷. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la hipocapnia secundaria a la hiperoxia puede no darse en aquellos pacientes que por su patología pulmonar

de base sean incapaces de incrementar la ventilación alveolar, como es el caso de los pacientes con EPOC.

Al margen del mecanismo o mecanismos subyacentes, la importancia de los efectos de la PaO_2 y PaCO_2 sobre el tono vascular queda patente, como demuestra el estudio publicado por Floyd y cols., en el que tanto la hiperoxia como la hipocapnia aumentaron de forma independiente la resistencia cerebrovascular y redujeron el flujo sanguíneo cerebral ⁹⁸.

Por otro lado, la hiperoxia, teóricamente, incrementaría la disponibilidad de oxígeno a nivel tisular, al aumentar el contenido arterial de oxígeno (CaO_2). Sin embargo esto no es tan evidente, ni resulta fácil de alcanzar. El aporte de oxígeno cerebral viene determinado por el producto del contenido arterial de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral regional.

El oxígeno es transportado en la sangre de dos formas, disuelto y unido a la hemoglobina (Hb). La paO_2 refleja la cantidad de oxígeno disuelto, mientras que la saturación de oxígeno, para una concentración de Hb dada, representa la cantidad de oxígeno unido a la Hb. En condiciones normales, la Hb se encuentra saturada al 100% a una PaO_2 de aproximadamente 80 mmHg de acuerdo con la curva de disociación de la Hb. De tal forma, que el CaO_2 viene determinado por la ecuación ¹⁰⁸:

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/dl)} = 1.36 \text{ (ml/g)} \times \text{Hb (g/dl)} \times \text{SatO}_2 \text{ (\%)} + 0.003 \text{ (ml/dl)} \times \text{PaO}_2 \text{ (mmHg)}$$

La cantidad de oxígeno disuelto en el plasma es despreciable en comparación con la cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina. En condiciones normales,

y asumiendo un hematocrito normal, el oxígeno disuelto representa aproximadamente sólo el 2% del contenido arterial de oxígeno. Suponiendo condiciones de hiperoxia normobárica, como se realiza habitualmente en los centros hospitalarios, el contenido de oxígeno tan sólo aumentaría un máximo de un 0.5-1%, lo que equivale aproximadamente a un incremento de 0.2 ml/dl. Con oxígeno hiperbárico, aumentando la PaO_2 desde 100 a 600 mmHg, el CaO_2 aumentaría algo más, aproximadamente en 1.5 ml/dl, que se corresponde aproximadamente con un 7.5%, asumiendo una concentración de hemoglobina normal de 15 g/dL¹⁰⁹. De acuerdo con esto, los factores más determinantes en la disponibilidad del oxígeno cerebral, serían el flujo sanguíneo cerebral, la concentración de hemoglobina y su saturación de oxígeno.

En pacientes no hipóxicos, con una saturación de O_2 normal, al establecer condiciones de hiperoxia, tan sólo podremos aumentar los niveles de pO_2 , es decir de oxígeno disuelto. Sin embargo, el contenido arterial de oxígeno prácticamente no aumentará, ya que el oxígeno disuelto tan sólo representa una pequeña proporción del total de oxígeno disponible (fig. 4). Por este motivo prácticamente no conseguiremos aumentar la disponibilidad de oxígeno y, tal vez, sí magnificar los efectos adversos derivados de la hiperoxia. En condiciones de hiperoxia, se produce un aumento proporcional de la presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$)¹¹⁰. A medida que aumenta la $PtiO_2$, los mecanismos antioxidantes se ven superados por el aumento de la producción de radicales libres en las mitocondrias, el núcleo, el citosol, las membranas y los compartimentos de líquidos extracelulares, provocando un mayor estrés oxidativo, y por tanto mayor neurotoxicidad.

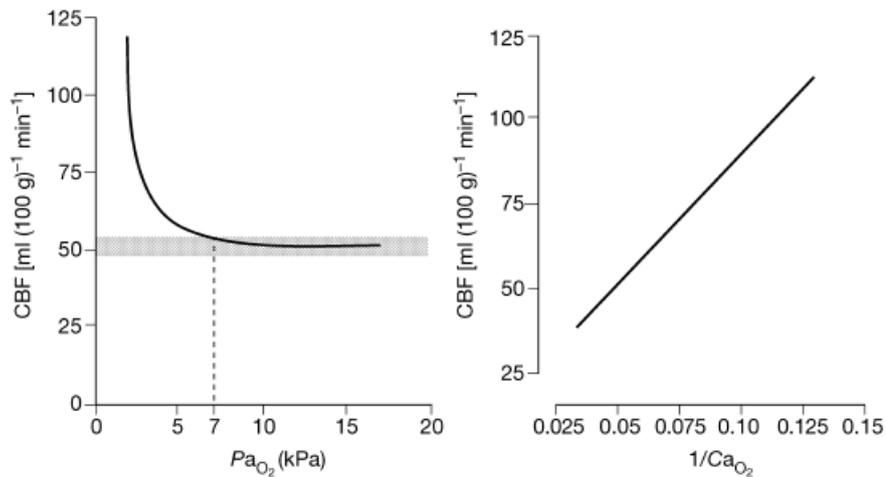


Fig. 4. Influencia del contenido arterial de O₂ (CaO₂) y la presión parcial arterial de oxígeno (paO₂) en el flujo sanguíneo cerebral. Johnston et al. *Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. British Journal of Anaesthesia. 2003. p. 774–86.*

Existen varios estudios cuyos resultados refuerzan esta afirmación. Diringer y cols., muestran que el cerebro lesionado es incapaz de utilizar el oxígeno extra suministrado. Mediante tomografía con emisión de positrones observan que la tasa metabólica de oxígeno no aumenta tras alcanzar condiciones de hiperoxia en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave¹¹¹.

Parece por tanto que, en pacientes con saturaciones de oxígeno normales, resulta cuestionable la utilidad del aporte de oxígeno hasta condiciones de hiperoxia. Este exceso de pO₂, además, resulta tóxico, pudiendo existir varios mecanismos implicados y no sólo los atribuibles a las ERO, condicionando unos resultados desfavorables en aquellos pacientes que se someten a hiperoxia.

En nuestra serie de más de 300 pacientes hemos observado que existe una relación inversa entre los niveles arteriales de oxígeno y el grado de recuperación funcional objetivada por mRS. De tal forma que, la hiperoxia es 2 veces más frecuente entre los pacientes con $mRS \geq 4$.

Parece necesario establecer límites de oxigenación que eviten los efectos perjudiciales de la hiperoxia, en particular en patologías en las que prevalece un mecanismo de isquemia-reperusión como es el caso del ictus^{90 112}. Estos límites no están todavía bien definidos, pero sin duda deben ser inferiores a los utilizados en la práctica habitual.

Por otro lado, y atendiendo al gran esfuerzo que existe en desarrollar tratamientos útiles que permitan minimizar el daño cerebral por ictus, se han construido numerosas escalas capaces de medir la efectividad de estos tratamientos atendiendo al resultado funcional alcanzado por los pacientes. La mRS es una de las más usadas en la práctica clínica habitual para la evaluación del grado de discapacidad residual. Aunque está ampliamente aceptada, por su sencillez y reproductibilidad, no existe consenso en cuanto a la puntuación que debemos considerar para establecer un buen resultado funcional en base a la calidad de vida alcanzada. La mayoría de los trabajos encaminados a evaluar la eficacia de un determinado tratamiento en el ictus, consideran una puntuación máxima de 2 de mRS a los 90 días para considerar un tratamiento exitoso. Esta escala clasifica el grado de independencia desde un punto de vista puramente motor, sin tener en cuenta otras variables con mucho peso en la calidad de vida del paciente, como pueden ser la conservación de la emisión del lenguaje o de su función cognitiva. Además

existen otras variables, como son aquellas inherentes al tipo de paciente que suele sufrir una enfermedad cerebrovascular isquémica, entre las que se encuentran por ejemplo la edad y los aspectos psicosociales, que deben ser tenidas en cuenta. La mayoría de los pacientes con ictus se encuentran por encima de los 75 años, con una expectativa de vida, tanto física como social relativamente limitada. Pueden presentar una movilidad basal en muchos casos reducida y precisar de cierta ayuda para algunas tareas habituales. Existen otros factores, no relacionados con la intervención médica, que también deben considerarse, como son los factores socioeconómicos ligados a estos pacientes. Así, el disponer de un nivel adquisitivo que permita disponer de herramientas que suplan parcialmente las carencias de movilidad derivadas del proceso isquémico, puede aumentar el grado de independencia y la calidad de vida, a pesar de tener un mRS más alto.

En base a estas consideraciones, nosotros planteamos que debemos ser cautos a la hora de identificar la calidad de vida de un paciente con la puntuación obtenida mediante la escala de Rankin modificada. Más aún si lo que pretendemos es establecer una indicación para la realización de un determinado procedimiento, como es el caso de la TIAM. De hacerlo así, creemos que probablemente una puntuación por encima de 3 puntos refleje mejor el límite a partir del cual el grado de independencia y la calidad de vida del paciente se encuentren considerablemente disminuidos. De acuerdo con lo descrito, existen varias publicaciones que proponen aumentar el valor de mRS hasta 3 puntos a la hora de establecer un buen resultado funcional^{113 114}.

Además, en pacientes seleccionados, como son aquellos que han recibido una craniectomía descompresiva tras desarrollar un infarto maligno de arteria

cerebral media, consideran que debería, incluso, aumentarse hasta los 4 puntos. Según Rahme R. y cols, el 77% de los pacientes/cuidadores en esta puntuación, aseguraban encontrarse satisfechos con el resultado obtenido y volverían a dar su consentimiento para someterse a la cirugía ¹¹⁵.

Consideramos que se debe aumentar la permisividad en la puntuación alcanzada por mRS, a la hora de identificar un buen resultado, en aquellos pacientes con ictus sometidos a TIAM. Proponemos que, al igual que otros autores, un valor de 3 puntos podría considerarse un buen resultado funcional de acuerdo a la calidad de vida otorgada a este tipo de pacientes, pudiendo caminar con independencia y controlar gran parte de sus actividades cotidianas aunque precisaran de ayuda para algunas más complejas.

En esta línea, vemos conveniente el desarrollo de nuevos estudios que permitan establecer, de una forma más precisa, el éxito de las estrategias de reperfusión emergentes en el ictus isquémico, tal vez con la modificación de los scores utilizados habitualmente.

Nuestro estudio también presentó limitaciones. Probablemente la más importante radique en que se trató de un estudio prospectivo con seguimiento sin medidas repetidas. Esto permitió obtener una única determinación de pO₂ arterial que sirvió para establecer la existencia o no de hiperoxia al ingreso en UCI, y hacer una estimación del grado del aporte oxígeno que ha recibido el paciente. Por otro lado, resultó imposible precisar el tiempo que se mantuvieron estas condiciones. Esta limitación estuvo en relación con la dificultad que entraña el cumplimiento de un algoritmo sistematizado para la

obtención de controles gasométricos en un equipo de atención multidisciplinar, con 4 Servicios Médicos implicados.

A modo de resumen, tanto la hipoxia como la hiperoxia provocan efectos perjudiciales y se relacionan con peores resultados en los pacientes con ictus. Por este motivo el objetivo de las medidas terapéuticas debe estar encaminado a contrarrestar la hipoxia sin alcanzar niveles de oxígeno que resulten tóxicos. Las guías de práctica clínica, en base al nivel de evidencia existente, recomiendan la administración de oxígeno tan sólo a los pacientes hipóxicos, con el objetivo de mantener una saturación por encima del 94% (Clase I, nivel de evidencia C) ¹¹⁶. En nuestra serie planteamos un cut off de paO_2 de 120 mmHg a partir del cual hemos visto que existe un menor grado de recuperación funcional.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- Los niveles elevados de oxígeno en sangre de los pacientes con ictus isquémico tras TIAM se relacionan con un peor resultado funcional determinado por mRS de 4 o más puntos a los 90 días, y por tanto con un mayor grado de dependencia. En base a estos resultados no se puede asegurar que la hiperoxia empeore la recuperación de los pacientes con ictus, pero sí que se constituye como una variable independiente asociada con una mala recuperación funcional.
- Hasta que exista suficiente evidencia que apoye el aporte rutinario de oxígeno suplementario en todos los pacientes con ictus, su uso debe reservarse sólo para mantener una saturación de oxígeno dentro del rango normal. Con esto se persigue obtener unos niveles de PaO₂ que aseguren una adecuada perfusión tisular y parece prudente evitar el aporte de altas concentraciones de oxígeno que puedan conducir a un estado de hiperoxia.
- Los pacientes con hiperoxia obtuvieron una peor puntuación de NIHSS a las 24 horas de la realización de la TIAM y, consecuentemente, precisaron de una estancia en UCI más prolongada.
- Son necesarios nuevos estudios clínicos que evalúen las estrategias más conservadoras de la terapia de oxígeno, especialmente en pacientes críticos con patologías en las que exista isquemia-reperusión, como es el caso del ictus.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Organisation, W. H. WHO: Stroke, Cerebrovascular accident. *Stroke Health Topics: Stroke* (2011). doi:http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/index.html
2. Health, T. *et al.* *How to get What You Want. Essentials of Health Behavior Social and Behavioral Theory in Public Health* **21**, (2014).
3. Díaz-Guzmán, J. *et al.* Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc. Dis.* **34**, 272–281 (2012).
4. Arias-Rivas, S., Vivancos-Mora, J. & Castillo, J. [Epidemiology of the subtypes of stroke in hospitalised patients attended by neurologists: results of the EPICES registry (I)]. *Rev. Neurol.* **54**, 385–93 (2012).
5. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. 2014. at <<http://www.ine.es/>>
6. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2014. at <<http://www.ine.es>>
7. Centro Nacional de Epidemiología. Datos elaborados a partir del Registro de altas (CMBD).Consulta Interactiva del SNS. at <<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx>>
8. Federación Española de ictus. at <<http://www.diamundialdelictus.org/ictus.html>>
9. Durán, M. *El ictus y la medición de su impacto. En: Informe sobre el impacto social de los enfermos dependientes por ictus.* (2004).
10. Kolominsky-Rabas, P. L. *et al.* Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and national projections from a population-based stroke registry - The Erlangen Stroke Project. *Stroke* **37**, 1179–1183 (2006).
11. Evers, S. M. A. A. *et al.* International comparison of stroke cost studies. *Stroke* **35**, 1209–1215 (2004).
12. Abellán Alemán, J. *et al.* Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Control Cardiovasc. risk factors patients with stroke Attend. Prim. care Spain. ICTUSCARE study* **136**, 329–335 (2011).
13. Clua-Espuny, J. L. *et al.* Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: Riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev. Neurol.* **54**, 81–92 (2012).
14. Blanco, M., Vivancos-Mora, J. & Castillo, J. [Compliance with the measures for preventing vascular risk factors in hospitalised patients with acute stroke. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (III)]. *Rev. Neurol.* **54**, 523–9 (2012).
15. Krishnamurthi, R. V. *et al.* Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob. Heal.* **1**, e259–e281 (2013).

16. Markus, H. S. Cerebral perfusion and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **75**, 353–361 (2004).
17. Blinder, P., Shih, A. Y., Rafie, C. & Kleinfeld, D. Topological basis for the robust distribution of blood to rodent neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 12670–12675 (2010).
18. Hossmann, K.-A. Pathophysiology and Therapy of Experimental Stroke. *Cell. Mol. Neurobiol.* **26**, 1055–1081 (2006).
19. Linninger, A. A. *et al.* Cerebral microcirculation and oxygen tension in the human secondary cortex. *Ann. Biomed. Eng.* **41**, 2264–84 (2013).
20. Andresen, J., Shafi, N. I. & Bryan, R. M. J. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* **100**, 318–327 (2006).
21. Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R. & Begley, D. J. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol. Dis.* **37**, 13–25 (2010).
22. Takano, T. *et al.* Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.* **9**, 260–267 (2006).
23. Vavilala, M. S., Lee, L. A. & Lam, A. M. Cerebral blood flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clinics of North America* **20**, 247–264 (2002).
24. F., L. *et al.* The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of good functional outcome in stroke patients with intracranial large vessel occlusion. *J. Neurointerv. Surg.* **2**, A2 (2010).
25. Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A. A., Saqqur, M. & Liebeskind, D. S. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: A potential therapeutic target. *The Lancet Neurology* **10**, 909–921 (2011).
26. Saeed, N. P., Panerai, R. B., Horsfield, M. A. & Robinson, T. G. Does stroke subtype and measurement technique influence estimation of cerebral autoregulation in acute ischaemic stroke? *Cerebrovasc. Dis.* **35**, 257–261 (2013).
27. Immink, R. V. *et al.* Dynamic cerebral autoregulation in acute lacunar and middle cerebral artery territory ischemic stroke. *Stroke* **36**, 2595–2600 (2005).
28. Reinhard, M. *et al.* Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.* **125**, 156–162 (2012).
29. Hu, K., Lo, M.-T., Peng, C.-K., Liu, Y. & Novak, V. A Nonlinear Dynamic Approach Reveals a Long-Term Stroke Effect on Cerebral Blood Flow Regulation at Multiple Time Scales. *PLoS Comput. Biol.* **8**, e1002601 (2012).
30. Castillo, J., Davalos, A., Naveiro, J. & Noya, M. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* **27**, 1060–1065 (1996).
31. Castillo, J. & Rodríguez, I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: Molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice. in *Cerebrovascular Diseases* **17**, 7–18 (2004).
32. Ogawa, S., Kitao, Y. & Hori, O. Ischemia-induced neuronal cell death and stress response. *Antioxid. Redox Signal.* **9**, 573–587 (2007).
33. Haiyue Zhang, Dimitry Ofengeim, Yejie Shi, Feng Zhang, Jee-Yeon Hwang, J. C. and R. S. Z. in *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 60–79 (2016).

34. Rodrigo, J., Fernández, A. P., Serrano, J., Peinado, M. A. & Martínez, A. The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radical Biology and Medicine* **39**, 26–50 (2005).
35. Moro, M. a, Almeida, A., Bolaños, J. P. & Lizasoain, I. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. *Free Radic. Biol. Med.* **39**, 1291–304 (2005).
36. del Zoppo, G. *et al.* Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* **10**, 95–112 (2000).
37. Hammer, M. D. & Wechsler, L. R. Neuroimaging in ischemia and infarction. *Seminars in Neurology* **28**, 446–452 (2008).
38. Hoeffner, E. G. *et al.* Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications. *Radiology* **231**, 632–644 (2004).
39. Powers, W. J. *et al.* 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke* STR.0000000000000074 (2015). doi:10.1161/STR.0000000000000074
40. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1317–1329 (2008).
41. Troke, S. T. S. & Roup, S. T. G. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N. Engl. J. Med.* **333**, 1581–7 (1995).
42. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1795–1806 (2008).
43. Saqqur, M. *et al.* Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* **38**, 948–954 (2007).
44. del Zoppo, G. J. *et al.* PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke.* **29**, 4–11 (1998).
45. Broderick, J. P. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. *Stroke* **38**, 2127–2135 (2007).
46. Smith, W. S. *et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the MERCI trial. *Stroke* **36**, 1432–1438 (2005).
47. Smith, W. S. *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke.* **39**, 1205–12 (2008).
48. R.G., N., D.S., L., G., S., G., D. & W.S., S. Predictors of clinical outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing thrombectomy: Pooled analysis of the MERCI and Multi MERCI trials. *Stroke* **40**, e131 (2009).
49. Po Sit, S. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* **40**, 2761–2768 (2009).
50. Levy, E. I. *et al.* Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *Am. J. Neuroradiol.* **28**, 816–822 (2007).
51. Nogueira, R. G. *et al.* Low-pressure balloon angioplasty with adjuvant pharmacological therapy in patients with acute ischemic stroke caused by intracranial arterial occlusions. *Neuroradiology* **50**, 331–340 (2008).
52. Levy, E. I. *et al.* First food and drug administration-approved prospective

- trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke). *Stroke* **40**, 3552–3556 (2009).
53. Saver, J. L. *et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* **380**, 1241–1249 (2012).
 54. Nogueira, R. G. *et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet* **380**, 1231–1240 (2012).
 55. Broderick, J. P. *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.* **368**, 893–903 (2013).
 56. Ciccone, A. *et al.* Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **368**, 904–13 (2013).
 57. Kidwell, C. S. *et al.* A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **368**, 914–23 (2013).
 58. Berkhemer, O. A. *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **372**, 11–20 (2015).
 59. Goyal, M. *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* **372**, 1019–1030 (2015).
 60. Saver, J. L. *et al.* Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2285–2295 (2015).
 61. Campbell, B. C. V *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1009–18 (2015).
 62. Jovin, T. G. *et al.* Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* **372**, 150417035025009 (2015).
 63. Cornet, A. D., Kooter, A. J., Peters, M. J. L. & Smulders, Y. M. Supplemental oxygen therapy in medical emergencies: more harm than benefit? *Arch. Intern. Med.* **172**, 289–90 (2012).
 64. Bravata, D. M. *et al.* Processes of care associated with acute stroke outcomes. *Arch. Intern. Med.* **170**, 804–10 (2010).
 65. Singhal, A. B. *et al.* A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* **36**, 797–802 (2005).
 66. Rowat, A. M., Dennis, M. S. & Wardlaw, J. M. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc. Dis.* **21**, 166–172 (2006).
 67. O’Driscoll, B. R., Howard, L. S. & Davison, a G. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* **63 Suppl 6**, vi1-i68 (2008).
 68. Yusa, T., Beckman, J. S., Crapo, J. D. & Freeman, B. A. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J Appl. Physiol* **63**, 353–358 (1987).
 69. Mickel, H. S. *et al.* Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian Gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality. *Stroke.* **18**, 426–430 (1987).
 70. Haelewyn, B. *et al.* Moderately delayed post-insult treatment with normobaric hyperoxia reduces excitotoxin-induced neuronal degeneration but increases ischemia-induced brain damage. *Med. Gas Res.* **1**, 2 (2011).
 71. Fujiwara, N. *et al.* Effect of normobaric oxygen therapy in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Stroke* **42**, 1469–1472 (2011).
 72. Allen, C. L. & Bayraktutan, U. Oxidative stress and its role in the

- pathogenesis of ischaemic stroke. *Int. J. Stroke* **4**, 461–470 (2009).
73. Aneesh B. Singhal, MD, M. G. H. Normobaric Oxygen Therapy in Acute Ischemic Stroke Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov. at <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414726>>
 74. Rincon, F. *et al.* Association Between Hyperoxia and Mortality After Stroke. *Crit. Care Med.* **42**, 387–396 (2014).
 75. Young, P. *et al.* The association between early arterial oxygenation and mortality in ventilated patients with acute ischaemic stroke. *Crit Care Resusc* **14**, 14–19 (2012).
 76. Banks, J. L. & Marotta, C. A. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials - A literature review and synthesis. *Stroke* **38**, 1091–1096 (2007).
 77. Servicio Murciano de Salud Consejería de Sanidad. *Programa de Atención al Ictus en la Región de Murcia.* (2009). at <http://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=1445&idsec=88>
 78. Khandelwal, P., Yavagal, D. R. & Sacco, R. L. Acute Ischemic Stroke Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 2631–2644 (2016).
 79. de Jonge, E. *et al.* Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit. Care* **12**, R156 (2008).
 80. Maldonado, G. & Greenland, S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am. J. Epidemiol.* **138**, 923–36 (1993).
 81. Appelros, P., Stegmayr, B. & Terent, A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke* **40**, 1082–1090 (2009).
 82. Ronning, O. M. & Guldvog, B. Should Stroke Victims Routinely Receive Supplemental Oxygen? : A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Stroke* **30**, 2033–2037 (1999).
 83. Krista, F. & Caro, J. J. The Barthel Index and modified Ranking Scale as prognostic tools for long term outcomes after stroke. (2007).
 84. Chiu, E. H. H., Liu, C.-S., Tan, T.-Y. & Chang, K.-C. Venturi mask adjuvant oxygen therapy in severe acute ischemic stroke. *Arch. Neurol.* **63**, 741–744 (2006).
 85. Roffe, C. *et al.* The Stroke Oxygen Study (SO2S) - a multi-center, study to assess whether routine oxygen treatment in the first 72 hours after a stroke improves long-term outcome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **15**, 99 (2014).
 86. Roffe, C. *et al.* The SOS pilot study: A RCT of routine Oxygen supplementation early after acute stroke-effect on recovery of neurological function at one week. *PLoS One* **6**, (2011).
 87. Ali, K. *et al.* The Stroke Oxygen Pilot Study: A Randomized Controlled Trial of the Effects of Routine Oxygen Supplementation Early after Acute Stroke-Effect on Key Outcomes at Six Months. *PLoS One* **8**, 1–8 (2013).
 88. Roffe, C. Abstract 151: The Stroke Oxygen Study - Subgroup Analyses of the Effect of Routine Oxygen Supplementation on Modified Rankin Scale Outcome at 90 Days. *Stroke* **47**, (2016).
 89. Lee, P. J. & Choi, A. M. K. Pathways of cell signaling in hyperoxia. *Free Radical Biology and Medicine* **35**, 341–350 (2003).
 90. Altemeier, W. A. & Sinclair, S. E. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr. Opin. Crit. Care* **13**, 73–8 (2007).

91. Saeed, S. A., Shad, K. F., Saleem, T., Javed, F. & Khan, M. U. Some new prospects in the understanding of the molecular basis of the pathogenesis of stroke. *Experimental Brain Research* **182**, 1–10 (2007).
92. Wang, C.-H. *et al.* The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation* **85**, 1142–1148 (2014).
93. Farquhar, H. *et al.* Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Hear. J* **158**, 371–377 (2009).
94. Bodetoft, S., Carlsson, M., Arheden, H. & Ekelund, U. Effects of oxygen inhalation on cardiac output, coronary blood flow and oxygen delivery in healthy individuals, assessed with MRI. *Eur. J. Emerg. Med.* **18**, 25–30 (2011).
95. Roffi, M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **37**, 1101–1106 (2016).
96. Bulte, D. P., Chiarelli, P. a, Wise, R. G. & Jezard, P. Cerebral perfusion response to hyperoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **27**, 69–75 (2007).
97. Johnston, A. J., Steiner, L. A., Gupta, A. K. & Menon, D. K. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *British Journal of Anaesthesia* **90**, 774–786 (2003).
98. Floyd, T. F. *et al.* Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J. Appl. Physiol.* **95**, 2453–2461 (2003).
99. Iscoe, S., Beasley, R. & Fisher, J. a. Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit. Care* **15**, 305 (2011).
100. Rousseau, A., Tesselaar, E., Henricson, J. & Sjöberg, F. Prostaglandins and radical oxygen species are involved in microvascular effects of hyperoxia. *J. Vasc. Res.* **47**, 441–450 (2010).
101. Zhilyaev, S. Y. *et al.* Hyperoxic Vasoconstriction in the Brain Is Mediated by Inactivation of Nitric Oxide by Superoxide Anions. *Neurosci. Behav. Physiol.* **33**, 783–787 (2003).
102. Wei, E. P., Kontos, H. a & Beckman, J. S. Mechanisms of cerebral vasodilation by superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite. *Am. J. Physiol.* **271**, H1262–H1266 (1996).
103. Ellsworth, M. L., Forrester, T., Ellis, C. G. & Dietrich, H. H. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol* **269**, H2155-61 (1995).
104. Iscoe, S. & Fisher, J. A. Hyperoxia-induced hypocapnia: an underappreciated risk. *Chest* **128**, 430–3 (2005).
105. Dean, J. B., Mulkey, D. K., Henderson, R. a, Potter, S. J. & Putnam, R. W. Hyperoxia, reactive oxygen species, and hyperventilation: oxygen sensitivity of brain stem neurons. *J. Appl. Physiol.* **96**, 784–791 (2004).
106. Ito, H., Kanno, I., Ibaraki, M., Hatazawa, J. & Miura, S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **23**, 665–670 (2003).
107. Ashkanian, M., Borghammer, P., Gjedde, A., Østergaard, L. & Vafaee, M. Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. *Neuroscience* **156**, 932–938 (2008).

108. Oxygen delivery and consumption. at <http://www.uptodate.com/contents/oxygen-delivery-and-consumption>
109. Diringer, M. N. Hyperoxia: good or bad for the injured brain? *Curr. Opin. Crit. Care* **14**, 167–71 (2008).
110. Mulkey, D. K., Henderson, R. a, Olson, J. E., Putnam, R. W. & Dean, J. B. Oxygen measurements in brain stem slices exposed to normobaric hyperoxia and hyperbaric oxygen. *J. Appl. Physiol.* **90**, 1887–1899 (2001).
111. Diringer, M. N., Aiyagari, V., Zazulia, A. R., Videen, T. O. & Powers, W. J. Effect of hyperoxia on cerebral metabolic rate for oxygen measured using positron emission tomography in patients with acute severe head injury. *J. Neurosurg.* **106**, 526–529 (2007).
112. Suzuki, S. *et al.* Conservative Oxygen Therapy in Mechanically Ventilated Patients. *Crit. Care Med.* **42**, 1414–1422 (2014).
113. Sulter, G., Steen, C. & De Keyser, J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* **30**, 1538–41 (1999).
114. Benejam, B. *et al.* Quality of life and neurobehavioral changes in survivors of malignant middle cerebral artery infarction. *J. Neurol.* **256**, 1126–1133 (2009).
115. Rahme, R., Zuccarello, M., Kleindorfer, D., Adeoye, O. M. & Ringer, A. J. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? *J. Neurosurg.* **117**, 749–54 (2012).
116. Jauch, E. C. *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **44**, 870–947 (2013).