



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**ESTRATÈGIES PER A AGILITZAR LA DETECCIÓ D'OCCLUSIONS
VASCULARS EN PACIENTS AMB ICTUS ISQUÈMIC AGUT**

Tesi Doctoral

Autora:

Marta Olivé Gadea

Directors:

Marta Rubiera del Fueyo

Jose Álvarez Sabin

Tutor:

Carlos Molina Cateriano

Programa de Doctorat en Medicina
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

2022

Agraïments

Als meus companys de la Unitat d'Ictus de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron per acompanyar-me i ajudar-me des del primer dia. Vull agrair especialment a la Dra. Marta Rubiera, al Dr. Marc Ribó i al Dr. Carlos Molina tot el que m'han ensenyat i haver-me animat a seguir aquest camí.

A la meva família, a la metge de la que més he après, la meva mare. Al meu pare pel seu suport incondicional. Als meus avis i a la meva germana Anna.

Acrònims i abreviatures

AB	Artèria basilar
ACA	Artèria cerebral anterior
ACAI	Artèria cerebel·losa antero-inferior
ACI	Artèria caròtide interna
ACM	Artèria cerebral mitja
ACPI	Artèria cerebel·losa postero-inferior
ACS	Artèria cerebel·losa superior
ADC	De l'anglès, apparent diffusion coefficient o coeficient de difusió aparent
AHA/ASA	De l'anglès, American Heart Association / American Stroke Association
angio-TC	Angiografia per Tomografia Computaritzada
ASPECTS	De l'anglès, Alberta Stroke Program Early CT Score
ATLANTIS	De l'anglès, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke
ATP	Adenosin Trifosfat
AV	Artèria vertebral

BASICS	De l'anglès, Basilar Artery International Cooperation Study
BEST	De l'anglès, Basilar Artery Occlusion Endovascular Intervention versus Standard Medical Treatment
CBF	De l'anglès, cerebral blood flow o flux sanguini cerebral
CBV	De l'anglès, cerebral blood volume o volum sanguini cerebral
DAWN	De l'anglès, Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assesment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up an Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention
DWI	De l'anglès, Diffusion Weighted Imaging o resonància magnètica ponderada per difusió
ECASS	De l'anglès, European Cooperative Acute Stroke Study
ESCAPE	De l'anglès, Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times
ESO	De l'anglès, European Stroke Organization
EXTEND	De l'anglès, Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits
FDA	De l'anglès, Food and Drug Administration
FLAIR	De l'anglès, Fluid Attenuation Inversion Recovery o recuperació de la inversió atenuada de fluïds
HERMES	De l'anglès, Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials
IMS	De l'anglès, International Management of Stroke
MERCI	De l'anglès, Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia

MeVO	De l'anglès, medium vessel occlusion o oclusió de vas mitjà
MR CLEAN	De l'anglès, Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in Netherlands
mRS	De l'anglès, modified Rankin Scale
MTT	De l'anglès, mean transit time o temps de trànsit mig
NIHSS	De l'anglès, National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	De l'anglès, National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OCSP	De l'anglès, Oxfordshire Community Stroke Project
RACE	De l'anglès, Rapid Arterial Occlusion Evaluation
RACECAT	De l'anglès, Direct Transfer to an Endovascular Center Compared to Transfer to the Closest Stroke Center in Acute Stroke Patients with Suspected Large Vessel Occlusion
REVASCAT	De l'anglès, Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset
RIQ	Rang interquartílic
RM	Ressonància Magnètica
ROC	Receiver Operator Curve
rt-PA	De l'anglès, recombinant tissue plasminogen activator
SITS-MOST	De l'anglès, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study

SWIFT PRIME	De l'anglès Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment
TAAIS	De l'anglès, Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke
TC	Tomografia computeritzada
TEMPO	De l'anglès, TNK-tPA Evaluation for Minorischemic stroke with Proven Occlusion
TH	Transformació hemorràgica
THRACE	Del francès, Thrombectomie des Artères Cerebrales
TICI	De l'anglès, Thrombolysis in Cerebral Infarction
TIMELESS	De l'anglès, Thrombolysis in Imaging-eligible, Late-window Patients to Assess the Efficacy and Safety of Tenecteplase
Tmax	De l'anglès, Time-to-maximum
TNK	Tenecteplasa
TOAST	De l'anglès, trial of ORG 10172 in acute stroke treatment
TWIST	De l'anglès, Tenecteplase in Wake-up Ischaemic Stroke Trial

Índex

RESUM	9
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓ	13
1.1. ICTUS ISQUÈMIC: GENERALITATS	14
1.1.1. Epidemiologia	14
1.1.2. Anatomia vascular cerebral	14
1.1.3. Fisiopatologia i etiopatogènia	16
1.1.3.1. Classificació etiològica del ictus	16
1.1.3.2. Dany per isquèmia cerebral	17
1.2. DIAGNÒSTIC EN L'ICTUS AGUT	18
1.2.1. Clínica	18
1.2.2. Neuroimatge	19
1.2.2.1. Tomografia computeritzada	19
1.2.2.2. Ressonància magnètica	21
1.2.2.3. Arteriografia	22
1.2.3. Lectures automatitzades: algorismes d'intel·ligència artificial	22
1.3. TRACTAMENT DE L'ICTUS AGUT	22
1.3.1. Tractament trombolític sistèmic	23
1.3.1.1. Limitacions	24
1.3.2. Tractament endovascular	24
1.3.2.1. Dispositius de primera generació	25
1.3.2.2. Dispositius de segona generació	25
1.3.2.4. Trombectomia en oclusions distals	27
1.3.2.5. Altres controvèrsies i limitacions	28
2. HIPÒTESI	31
3. OBJECTIUS	33
4. COMPENDI D'ARTICLES	35
4.1. SYSTEMATIC CT PERFUSION ACQUISITION IN ACUTE STROKE INCREASES VASCULAR OCCLUSION DETECTION AND THROMBECTOMY RATES.	37

4.2. DEEP LEARNING BASED SOFTWARE TO IDENTIFY LARGE VESSEL OCCLUSION ON NONCONTRAST COMPUTED TOMOGRAPHY	43
5. RESUM GLOBAL DE RESULTATS	49
6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ	59
7. CONCLUSIONS	65
8. LÍNIES DE FUTUR	67
9. BIBLIOGRAFIA	71
10. ANNEXES	87
10.1. ESCALES CLÍNIQUES	89
10.2. ESCALA ASPECTS	92

Resum

Introducció:

El tractament endovascular ha esdevingut la teràpia estàndard en pacients amb ictus isquèmic amb oclusió de gran vas. Cada vegada hi ha més interès en estudiar l'eficàcia de la trombectomia mecànica en oclusions de vasos més distals, per això cal assegurar que aquestes oclusions s'identifiquen de forma precisa.

Objectius:

Analitzar la precisió en la detecció d'occlusions vasculars en les diferents modalitats d'imatge utilitzades de forma rutinària i analitzar si és possible la detecció d'occlusions vasculars en una tomografia computeritzada (TC) sense contrast a partir d'un algoritme d'intel·ligència artificial.

Mètodes:

Es va realitzar un anàlisi retrospectiu de pacients amb sospita d'ictus isquèmic valorats a centres terciaris, als que se'ls va realitzar un estudi basal d'imatge que constava de: TC sense contrast, angio-TC i, en alguns casos, TC de perfusió. Es va analitzar la sensibilitat de la lectura aïllada de l'angio-TC per part de dos neuroradiòlegs. En un segon lloc es va validar un algoritme d'intel·ligència artificial per a la detecció d'occlusions vasculars en la TC sense contrast.

Resultats:

La lectura aïllada de l'angio-TC per part dels radiòlegs va tenir una sensibilitat per a la detecció d'occlusions del 50.3% de forma global i del 69.9% entre els pacients que van rebre trombectomia mecànica. La sensibilitat va ser superior per oclusions més proximals

(artèria caròtide interna: 91.7%, segment M1 d'artèria cerebral mitja: 84.4% i d'un 36.1% en la resta de localitzacions) i s'associava al volum d'hipoperfusió mesurat com a $T_{max} > 6s$ (OR 1.03 (IC 95% 1.02-1.04, $p < 0.001$)).

Un algoritme d'intel·ligència artificial va tenir una sensibilitat per a la detecció d'oclusions vasculars proximals del 83.2%. La precisió de l'algoritme per predir la presència d'una oclusió de gran vas va ser similar a un punt de tall de NIHSS ≥ 10 (àrea sota la corba 0.86 vs. 0.87). La combinació de dades radiològiques i clíniques en l'algoritme va tenir la millor precisió (àrea sota la corba 0.91). La concordança en la lectura entre radiòlegs va oscil·lar entre 0.68-0.80.

Conclusions:

La lectura aïllada de l'angio-TC pot ometre la detecció d'oclusions vasculars en pacients candidats a tractament endovascular. El desenvolupament d'eines de suport al diagnòstic basades en algorismes d'intel·ligència artificial podria ser una estratègia vàlida per incrementar la detecció d'oclusions en pacients amb sospita d'ictus agut sense necessitar proves d'imatge amb contrast.

Abstract

Introduction:

Mechanical thrombectomy has become the standard therapy in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. There is also a growing interest in determining the efficacy of mechanical thrombectomy in distal vessel occlusions. Therefore, it is necessary to accurately detect these occlusions in the initial evaluation of acute ischemic stroke patients.

Purpose:

The aim is to analyze the accuracy in the detection of vessel occlusions using the different neuroimaging modalities and to determine if a deep-learning algorithm can reliably detect vascular occlusions on a non-contrast computed tomography (NCCT).

Methods:

We performed a retrospective analysis of patients with suspected acute ischemic stroke that were evaluated in comprehensive stroke centers. All patients received a baseline NCCT, CT angiography (CTA) and in some cases CT perfusion. We evaluated the sensibility of CTA readings by two neuroradiologists. In a second analysis, we validated a deep-learning algorithm that detects vessel occlusions on NCCT.

Results:

Sensitivity of CTA readings at detecting vessel occlusions was 50.3% globally and 69.9% for patients that underwent mechanical thrombectomy. Sensitivity was higher for proximal large vessel occlusions (internal carotid: 91.7%, middle cerebral artery M1

segment: 84.4%, and 36.1% in other locations) and it was associated with Tmax>6s hypoperfusion volume (OR 1.03 (CI 95% 1.02-1.04, p<0.001)).

A deep learning algorithm showed a sensitivity at detecting proximal vessel occlusions of 83.2%. The accuracy of the algorithm at determining the presence of a large vessel occlusion was similar to a NIHSS cut-off point of ≥ 10 (area under the curve of 0.86 vs. 0.87 respectively). The combination of radiological and clinical data in the machine learning algorithm obtained the best accuracy (area under the curve 0.91). Inter-rater agreement between radiologists ranged from 0.68 to 0.80.

Conclusions:

Assessment of vessel occlusions solely based on CTA may result in missing potential EVT candidates. The development of diagnostic aid tools based on machine learning algorithms might be a useful strategy to increase the detection of vessel occlusions without need of contrast enhanced imaging in suspected acute stroke patients.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. ICTUS ISQUÈMIC: GENERALITATS

L'ictus (del llatí, cop) es defineix segons l'Organització Mundial de la Salut com el síndrome clínic caracteritzat per l'aparició brusca de clínica neurològica focal (o global en el cas de coma) sense altra causa aparent que la vascular (1). Amb l'aparició de tècniques de neuroimatge es va proposar la següent definició: l'ictus és un síndrome agut de disfunció cerebral, retinina o espinal de més 24h de duració o amb evidència d'un infart o hemorràgia a les proves de tomografia computeritzada (TC) o ressonància magnètica (RM)(2). Si és de menor duració i no s'evidencia a la imatge, es parla d'atac isquèmic transitori.

Per tant, l'ictus isquèmic és el síndrome clínic degut a la falta d'aportament sanguini (isquèmia) a una regió del parènquima encefàlic, mentre que la definició d'infart cerebral implica la presència de necrosi tissular. D'altra banda, l'ictus hemorràgic és secundari a la ruptura d'un vas sanguini amb extravasació de sang fora del vas (hemorràgia cerebral). D'ara endavant, ens centrarem en l'ictus isquèmic.

1.1.1. Epidemiologia

En el món occidental, les malalties vasculars cerebrals representen la segona causa de mortalitat global i la primera en dones de més de 65 anys i homes de més de 75 anys. A Catalunya, s'estima que anualment ocorren entre 11.000-14.000 casos d'ictus (3), el que equival a una incidència d'entre 150-200 casos/100.000 habitants/any.

1.1.2. Anatomia vascular cerebral

El cervell i les meninges reben el flux sanguini d'artèries a través de dos sistemes arterials: la circulació anterior o sistema carotidi i la circulació posterior o sistema vertebro-basilar(4,5), que es comuniquen a través d'un cercle d'anastomosis: el polígon de Willis.

L'artèria caròtide interna (ACI) neix de la bifurcació de l'artèria caròtide comuna i aporta flux als dos terços anteriors dels hemisferis cerebrals (lòbuls frontal, parietal, part del temporal i ganglis basals). Es divideix en set segments i origina diverses branques a nivell intracranial, de les quals destaquem:

- L'artèria cerebral anterior (ACA) transcorre a nivell medial, per la cissura interhemisfèrica i irriga estructures corticals medials i el nucli caudat. Es divideix en tres segments anatòmics: A1, horitzontal; A2, vertical; i A3, callós (que en algunes classificacions es subdivideix en tres parts A3-A5).
- L'artèria cerebral mitja (ACM) és la branca de major diàmetre i es divideix en quatre segments. El segment M1 (horitzontal, d'on neixen les artèries lenticuloestriades i l'artèria temporal anterior) es bifurca abans d'entrar a la cissura de Silvi en una divisió superior i inferior, mentre que un 12-15% de les persones presenten una trifurcació(6), però poden existir quatre o més branques. El segment M2 transcorre per la cissura de Silvi i segueix en un trajecte lateral (M3, opercular) que emergeix a la superfície lateral dels hemisferis cerebrals (M4, segments corticals).

Del sistema vertebro-basilar, en depèn l'aportació a tronc cerebral, cerebel, tàlem i part posterior dels lòbuls temporal i occipital(4,5). Les dues artèries vertebrals (AV), s'uneixen a nivell de la protuberància per formar l'artèria basilar (AB). L'artèria cerebel·losa postero-inferior (ACPI), artèria cerebel·losa antero-inferior (ACAI) i artèria cerebel·losa superior (ACS) són branques que s'originen d'aquestes artèries i irriguen segments del cerebel i tronc encefàlic. L'artèria basilar finalitza en dues branques terminals: les artèries cerebrals posteriors (ACP).

- L'ACP irriga els lòbuls occipital, part dels temporals i tàlem. Es divideix en quatre segments: P1 (pre-comunicant), P2 (ambiens), P3 (quadrigeminal) i P4 (calcarí).

A més a més, podem classificar els segments i branques arterials segons el diàmetre del vas (7). Aquesta classificació té rellevància a nivell clínic i terapèutic:

- Vasos grans (> 2mm de diàmetre): inclou el segment intracranial de ACI, el segment M1 de l'ACM, artèries vertebrals i AB. En funció del patró de bifurcació de l'ACM, el diàmetre del segment distal M1 i proximal M2 pot variar de forma significativa(7).
 - Les anomenades oclusions de gran vas causen una tercera part dels ictus isquèmics, però fins el 60% de la morbiditat i 90% de la mortalitat (8).
- Vasos intermedis (0.75-2mm de diàmetre): inclou els segments més distals de les principals artèries intracranials, ACPI, ACAI i ACS. Igual que en el cas del segment M2, hi ha també variabilitat en la classificació dels segments P1 i A1 (7).
 - Les oclusions de branques intermèdies (o MeVO: *medium vessel oclusions*) i distals poden arribar condicionar una discapacitat significativa (7).
- Petit vas (<0.75 mm): inclou tant les branques perforants profundes com les artèries pials que recobreixen la superfície cortical (7,9).

1.1.3. Fisiopatologia i etiopatogènia

1.1.3.1. Classificació etiològica del ictus

Els mecanismes que porten a l'obstrucció de la circulació cerebral es poden agrupar seguint la classificació TOAST en cinc grans grups: ictus aterotrombòtic, cardioembòlic, microangiopàtic, causes inusuals i causa indeterminada(10).

L'ictus aterotrombòtic està ocasionat per l'estenosi significativa (>50%) o oclusió del vas responsable de la irrigació del teixit afectat d'etiologia ateromatosa. L'ictus cardioembòlic és secundari a un embolisme que prové de la cavitat cardíaca, les causes més freqüents són arítmies (fibril·lació auricular, *flutter* auricular, malaltia del node sinusal), valvulopaties, alteracions estructurals del miocardi. Els infarts llacunars són infarts de petita mida (<2cm) en el territori d'una artèria perforant i són causats generalment per microateromatosi i lipohialinosi de les artèries perforants. Dins de les causes inusuals trobem: vasculopaties no ateroscleròtiques, estats hipercoagulants o patologia hematològica. Quan no s'ha aconseguit aclarir la causa, o hi ha més d'una etiologia probable, parlem d'ictus d'etiologia indeterminada.

1.1.3.2. Dany per isquèmia cerebral

El cervell té un elevat requeriment metabòlic que depèn gairebé exclusivament de glucosa. La interrupció del flux sanguini, ja sigui global o focal, atura el subministrament d'oxigen i glucosa i desencadena l'anomenada cascada isquèmica(11) que desemboca en la mort neuronal i pèrdua irreversible de la funció neuronal (infart cerebral), a través de mecanismes de citotoxicitat, inflamació, dany oxidatiu, desequilibri iònic i finalment apoptosi, posant també en marxa mecanismes d'angiogènesi i neuroprotecció. L'evolució depèn tant de l'estat de la circulació col·lateral(12) com de la durada de la isquèmia

Una de les conseqüències de la isquèmia és la pèrdua d'integritat estructural del parènquima i la formació d'edema cerebral. La manca de glucosa i oxigen causa la disfunció de les bombes de transport actiu i l'alliberació d'aminoàcids excitadors com el glutamat que interfereix en l'obertura dels canals iònics. Això condueix a l'acumulació intracel·lular (tant a neurones com cèl·lules glials) de Na^+ i Ca^{2+} i la conseqüent recaptació d'aigua, generant

durant els primers minuts i hores l'edema citotòxic(11,13). Seguidament, la disfunció endotelial comportarà la formació d'edema intersticial. En un primer moment, la depleció de soluts a nivell del parènquima genera un gradient iònic entre el plasma i el compartiment intersticial, amb transport de Na⁺ a través de la barrera hematoencefàlica, que encara es manté intacta (edema iònic). La ruptura de la barrera hematoencefàlica condicionarà l'augment de la permeabilitat endotelial a macromolècules i la conseqüent extravasació de fluid i proteïnes intravasculares a l'espai extracel·lular (edema vasogènic). (13,14)

1.2. DIAGNÒSTIC EN L'ICTUS AGUT

1.2.1. Clínica

L'ictus és un síndrome clínic, les proves complementàries ens permetran diferenciar l'ictus isquèmic d'altres patologies neurològiques, ja siguin vasculares (ictus hemorràgic) o no vasculares (lesions estructurals o patologia no estructural).

L'ictus isquèmic es pot classificar segons la localització o topografia vascular. La classificació *Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP)(15) permet classificar la topografia parenquimatosa basant-nos només en criteris clínics: infart total de la circulació anterior, infarts parcials de la circulació anterior, infarts llacunars i infarts de la circulació posterior.

Per valorar la gravetat clínica de l'ictus existeixen diferents escales. De forma estandarditzada s'utilitza l'escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*), que valora el deteriorament neurològic a partir de 15 ítems(16). Amb la implementació del tractament endovascular, també s'han desenvolupat escales clíniques per al triatge prehospitalari de pacients amb una possible oclusió de gran vas(17). L'escala RACE(18) és

s'ha validat de forma extensa, i ha demostrat amb un punt de tall RACE ≥ 5 una sensibilitat del 85% i especificitat del 68% en la detecció de pacients amb oclusió de gran vas.

1.2.2. Neuroimatge

Els estudis d'imatge no invasius es realitzen amb la TC o RM cerebral. L'objectiu d'aquests estudis és en primer lloc descartar la presència d'una hemorràgia intracranial o altres lesions estructurals (ictus mímic) i seleccionar els pacients candidats als tractaments de reperfusió. L'estudi vascular no invasiu permet identificar una oclusió vascular i els estudis de perfusió ens permeten diferenciar les àrees del cervell amb una hipoperfusió greu (5,19).

1.2.2.1. Tomografia computeritzada

La TC sense contrast és l'estudi d'elecció en la majoria de centres. La TC ens permet descartar una hemorràgia intraparenquimatososa aguda, que apareixeria hiperdensa en comparació amb el parènquima cerebral(5,19).

Durant les primeres hores d'evolució, podem objectivar canvis relacionats amb l'ictus isquèmic. L'edema intersticial es tradueix en la disminució de l'atenuació i pèrdua de la diferenciació entre substància gris i blanca, i la pèrdua dels soles corticals. L'*Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) valora la presència de canvis isquèmics precoços en 10 regions del territori de l'artèria cerebral mitja(20) i també es pot aplicar a la RM. No obstant, aquesta escala té una concordança interobservador baixa(21,22). La hiperatenuació del trombe dins del vas(5), resulta en ocasions en presència d'un vas hiperdens.

L'angiografia per TC (angio-TC) ens permet fer una valoració no invasiva dels vasos intracranials mitjançant l'administració de contrast iodat(5,19). Ens permet confirmar la presència d'una oclusió vascular, el grau d'estenosis a nivell dels troncs supra-aòrtics i l'estat de la circulació col·lateral.

La TC perfusió valora l'hemodinàmica cerebral i la viabilitat del parènquima a partir l'adquisició repetida d'imatges després de l'administració d'un bolus de contrast iodat. El grau d'hiperatenuació de la imatge dependrà de la quantitat de contrast que trobem en teixit en un moment donat. A partir d'aquí es poden mesurar diferents paràmetres(5,19):

- Volum sanguini cerebral (CBV): volum de sang en una quantitat de teixit cerebral.
- Flux sanguini cerebral (CBF): volum de sang que circula per una quantitat de teixit cerebral en un determinat període de temps.
- Time-to-maximum (Tmax): retard en el temps entre l'arribada del bolus de contrast a la circulació arterial proximal i el parènquima cerebral
- Temps de trànsit mig (MTT): temps que la sang tarda en circular per un determinat volum cerebral

Els mapes de perfusió cerebral permeten una valoració visual i ràpida d'aquests paràmetres. El terme *core* o nucli d'isquèmia s'utilitza per descriure les àrees amb una hipoperfusió molt greu i dany irreversible, mentre que la zona de "penombra" són aquelles àrees de teixit que tenen risc d'evolució a infart si no s'aconsegueix la reperfusió. No obstant, les definicions de nucli d'isquèmia no són sempre precises i el poden sobreestimar (*ghost core*(23)) en aquells pacients que es presenten en les primeres hores d'evolució i aconseguen ràpidament la recanalització.

1.2.2.2. Ressonància magnètica

La ressonància magnètica (RM) cerebral és molt més sensible que la TC per a la detecció de canvis isquèmics precoços en el parènquima cerebral. A més a més, caracteritza millor les lesions hemorràgiques i altres lesions parenquimatoses que la TC. Per contra, és una prova més lenta (tot i l'ús de protocols ràpids restringits a unes poques seqüències per als pacients amb sospita d'ictus), i té una disponibilitat limitada en molts centres, pel que s'utilitza menys. Les alteracions que observarem en la RM dependran de la seqüència analitzada:

- T1: a partir de les 12-24h començarà a mostrar canvis com la pèrdua de diferenciació entre substància gris i blanca
- T2/FLAIR: en les seqüències FLAIR els canvis generalment apareixen a partir de les 6-7h de l'inici dels símptomes, mentre que en seqüències T2 no solen veure's fins transcorregudes 12-24h.
- Difusió: l'edema citotòxic i la pèrdua de canals d'aquaporina-4 que ocorren durant els primers minuts d'isquèmia comporten una reducció en la capacitat de difusió de l'aigua i la disminució de valors ADC i una senyal hiperintensa en imatges DWI. L'alteració en la difusió permet definir el nucli d'isquèmia.

Durant les primeres hores d'evolució de l'ictus la determinació d'un *mismatch* entre les seqüències FLAIR-DWI (FLAIR negatiu, DWI positiu), s'utilitza com a indicador de penombra isquèmica.

La RM permet fer un estudi vascular tant amb gadolini, com sense contrast (utilitzant la tècnica *time-of-flight*) i ens permet obtenir estudis de perfusió amb gadolini i determinar els mateixos paràmetres que hem vist en el cas de la TC perfusió.

1.2.2.3. Arteriografia

L'arteriografia és el *gold standard* per a la determinació d'una oclusió vascular i a més a més, permet la realització del tractament endovascular(5,19). A més a més, és un prova molt sensible per al diagnòstic etiològic de lesions vasculars: estenosis intra-o extracranials, vasculitis, *webs* carotidis...

1.2.3. Lectures automatitzades: algoritmes d'intel·ligència artificial

La valoració de les proves d'imatge en ictus agut requereix la presència de neuroradiòlegs experts de forma ininterrompuda en els centres on s'atenen ictus aguts, i la valoració de la imatge ha de ser ràpida(24) per assegurar que s'identifiquen immediatament els pacients candidats a tractament de reperfusió. La concordança en la interpretació de la TC és baixa, sobretot quan es comparen les lectures entre personal menys especialitzat. Per aquest motiu, s'han desenvolupat programes informàtics que intenten actuar com una eina de suport al diagnòstic i ofereixen una lectura automatitzada de les proves d'imatge(25). Alguns d'aquests softwares estan disponibles a nivell comercial i el seu ús s'ha anat estenent: sobretot en el cas de softwares pel processament automàtic de la TC perfusió, validat en assaigs clínics (26,27). A partir d'algoritmes de *Machine Learning*, s'han desenvolupat nous programes per a fer una lectura automàtica del ASPECTS (28,29) o aconseguir la identificació d'una oclusió vascular en l'angio-TC (30,31).

1.3. TRACTAMENT DE L'ICTUS AGUT

L'objectiu del tractament en fase aguda és intentar restablir la circulació sanguínia per evitar la progressió del dany cerebral. Les dues opcions terapèutiques aprovades són: la trombòlisi intravenosa i el tractament endovascular.

1.3.1. Tractament trombolític sistèmic

El 1992 es van publicar els primers estudis pilot que avaluaven l'ús del recombinant humà de l'activador tissular del plasminogen (rt-PA o alteplasa) en finestra precoç (32,33) i el 1995 l'assaig clínic NINDS(34) (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*), va demostrar que el tractament amb rt-PA a dosis de 0.9mg/kg en les primeres 3h des de l'inici dels símptomes augmentava la probabilitat d'independència funcional als 3 mesos (39-50% vs 26-38%), tot i un augment de risc de transformació hemorràgica (TH) (6.7% vs 0.6%). L'any 1996 la *Food and Drug Administration* (FDA) va aprovar l'ús del rt-PA per a pacients amb ictus isquèmic de menys de 3h d'evolució(35).

Paral·lelament, a Europa es van dur a terme una sèrie d'assaigs clínics (ECASS(36), ECASS II(37), ATLANTIS(38)) que no van aconseguir demostrar la superioritat del tractament trombolític, pel que el rt-PA en pacients amb ictus isquèmic agut no es va aprovar a Europa fins el 2007, després de la publicació del registre SITS-MOST(39) (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-monitoring Study*).

Un meta-anàlisi(40) i un nou assaig clínic aleatoritzat ((ECASS-III)(41) van permetre concloure que la superioritat del tractament amb rt-PA es mantenia fins les 4.5h. A partir del 2018, es va publicar dos assaigs clínics (WAKE-UP(42) el 2018 i EXTEND(43) el 2019), que analitzaven l'eficàcia del tractament fibrinolític endovenós en la finestra de 4.5 a 9 hores, en pacients seleccionats segons la presència de mismatch en DWI/FLAIR o en estudis de perfusió. Amb la publicació d'aquests estudis es van actualitzar les guies europees (ESO)(44).

La tenecteplasa (TNK) és un altre fàrmac activador del plasminogen recombinant específic per a la fibrina. Les guies de la ESO(44) recomanen el TNK (0.25mg/kg) en pacients amb oclusió de gran vas candidats a tractament endovascular, basant-se en els

resultats els assaigs clínics TAAIS i EXTEND-IA TNK(45,46), i recentment s'han presentat resultats de dos assaigs que demostren la no inferioritat del TNK sobre rt-PA en candidats a trombòlisi (47,48). Dosis superiors de TNK(49) han mostrat major risc hemorràgic.

1.3.1.1. Limitacions

El percentatge de pacients que es beneficien del tractament trombolític és baix: només un 25% dels pacients amb ictus isquèmic arriben a urgències en les primeres 4.5h (41), i encara hi ha pacients que tenen altres contraindicacions per a la trombòlisi endovenosa. Per administrar rt-PA entre les 4.5 i 9h d'evolució cal disposar de tècniques d'imatge específiques (RM o TC perfusió) que no estan disponibles a tots els hospitals(44).

L'efectivitat del tractament dependrà de la localització de l'oclusió(50), sent menor en pacients amb oclusió proximal i ictus més greus: 10% de recanalització en pacients amb oclusió de l'ACI i 30% en ACM proximal(51), mentre que augmenta fins el 42% per oclusions més distals(52). La complicació més greu és la transformació hemorràgica simptomàtica, que ocorre en un 7% dels casos(40).

1.3.2. Tractament endovascular

La primera modalitat de tractament endovascular estudiada, es basava en l'administració del tractament fibrinolític intra-arterial. A partir de l'any 2000, es van començar a desenvolupar dispositius per a l'extracció mecànica del trombe. Després d'uns primers resultats modestos, l'aparició de nous dispositius va permetre demostrar la clara superioritat de la trombectomia mecànica, i convertir aquesta opció terapèutica en la pràctica clínica estàndard en pacients amb oclusió de gran vas.

1.3.2.1. Dispositius de primera generació

El dispositiu MERCI va ser aprovat per la FDA el 2004, després de demostrar taxes de recanalització entre 46-57% en estudis no aleatoritzats. En pacients no candidats a fibrinòlisi, la recanalització es va associar a millor pronòstic funcional (mRS 0-2 49 vs. 10%) i menor mortalitat (25 vs. 52%) (53,54). Posteriorment. El 2008, es va aprovar un segon dispositiu (PENUMBRA) basat en l'aspiració del trombe(55). L'any 2013 es van publicar els primers assaigs clínics en fase III (SYNTHESIS(56), MR RESCUE(57), IMS-III(58)) que utilitzaven dispositius de primera generació. Cap d'aquests estudis no va poder demostrar l'eficàcia del tractament endovascular en termes de milloria del pronòstic funcional. Les taxes de recanalització dels dos últims assaigs van ser inferiors a les reportades en els estudis inicials i oscil·laven entre el 30-44%.

1.3.2.2. Dispositius de segona generació

Posteriorment, es van desenvolupar nous models de dispositius per a l'extracció mecànica del trombe: els anomenat stent-retrievers. Aquests dispositius presenten millors taxes de recanalització (59) i van poder demostrar la clara superioritat del tractament endovascular en termes de millor pronòstic funcional en comparació amb la trombòlisi aïllada o el tractament mèdic. Així doncs, la publicació l'any 2015 dels assaigs MR CLEAN(60), ESCAPE(61), EXTEND-IA(62), SWIFT PRIME(63) i REVASCAT(64), va suposar un canvi de paradigma en el tractament dels pacients amb oclusió vascular. A diferència dels estudis realitzats amb dispositius de primera generació, aquests assaigs requerien la demostració prèvia d'oclusió de gran vas com a criteri d'inclusió, ESCAPE. EXTEND-IA (i SWIFT PRIME en una primera versió del protocol), requerien a més de criteris d'imatge ampliada

El 2016, el grup HERMES (*Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials*)(65) va publicar un meta-anàlisi que agrupava 1287 pacients. Aquest estudi va mostrar que l'*odds ratio* per a la milloria funcional (definida com la disminució d'un punt en l'escala mRS) en els pacients que rebien trombectomia era del 2.49 (interval de confiança 95% 1.76-3.53). Es va determinar que el número de pacients a tractar per aconseguir reduir un punt en l'escala mRS en un pacient era només de 2.6. Les taxes de mortalitat i TH van ser similars en les dues branques. La superioritat de la trombectomia mecànica amb stent retrievers va quedar clarament demostrada en els pacients que tenien una oclusió de gran vas documentada.

Pel que fa a oclusions de l'AB, els dos primers assaigs clínics ((BASICS(66) i BEST(67) no van poder demostrar la superioritat de la trombectomia mecànica, atribuint-se aquest resultat a un biaix en el reclutament(68). L'any 2022 s'han publicat els resultats dels assaigs ATTENTION(69) i BAOCHE(69) que demostren la superioritat del tractament endovascular.

L'any 2018 es van publicar dos assaigs clínics que estudiaven l'eficàcia del tractament endovascular més enllà de les 6h des de l'últim cop vist asimptomàtic. L'estudi DAWN (26) va incloure pacients amb oclusió de gran vas entre les 6 i 24h d'evolució dels símptomes i que presentaven una discordança clínico-radiològica (RM o TC perfusió). L'estudi DEFUSE-3 (27) incloïa pacients amb ictus per oclusió de gran vas d'entre 6 i 16h d'evolució, amb un nucli d'isquèmia inferior a 70mL, un volum absolut de penombra >15mL i un *mismatch ratio* >1.8 (RM o TC perfusió). Els dos van demostrar una clara superioritat del tractament endovascular i això va portar a l'actualització de les guies clíniques de la AHA/ASA el 2018(70).

1.3.2.3. Trombectomia en oclusions distals

Com que la majoria d'estudis s'han limitat a incloure pacients amb oclusions proximals de la circulació anterior (ACI, ACM-M1) encara existeixen incògnites sobre el benefici del tractament endovascular en pacients que presenten oclusions vasculars en altres localitzacions. Tot i que el tractament trombolític endovenós és més eficaç en les oclusions distals que en les proximals, només aconseguix la recanalització en un 30-50% dels casos i hi ha la necessitat d'ampliar les opcions terapèutiques disponibles(7,52).

Els assaigs clínics aleatoritzats van incloure un nombre limitat de pacients amb oclusions M2(65), majoritàriament es tractava de casos classificats com M1 per error, probablement perquè afectaven porcions proximals i de major diàmetre. Aquest fet il·lustra la poca estandardització en la distinció entre aquests dos segments de l'ACM. Alguns meta-anàlisis han analitzat pacients amb oclusions M2 (71,72) i han mostrat la superioritat de la trombectomia mecànica en aquests casos, i algunes guies (73) incorporen la recomanació de tractament (evidènc aIA). Pel que fa a les oclusions més distals (M3), o a la resta de les branques intracranials (ACA, ACP), l'evidència és encara més escassa.

Els vasos distals es caracteritzen per un diàmetre més petit, un accés més tortuós i parets més fines, el que incrementa el risc de complicacions (7). El desenvolupament de nous dispositius dissenyats per cateteritzar vasos de menor diàmetre i dades prometedores en termes de seguretat i viabilitat en múltiples series retrospectives (7,74) ha animat a la realització d'assaigs clínics per estudiar l'eficàcia de la trombectomia mecànica en oclusions de vasos de mida mitja (DISTAL NCT05029414; DISCOUNT, NCT05030142).

1.3.2.4. Altres controvèrsies i limitacions

El benefici del tractament endovascular en pacients amb un NIHSS baix és controvertit, ja que la majoria d'assaigs clínics aleatoritzats només han inclòs pacients amb NIHSS \geq 6. Estudis retrospectius(74) han mostrat la seguretat i viabilitat de la trombectomia mecànica en aquests casos, però no han pogut demostrar un benefici clínic (75).

També hi ha controvèrsia sobre el benefici del tractament endovascular en pacients que presenten signes d'isquèmia extensa en la imatge basal (ASPECTS $<$ 6 o nucli d'isquèmia $>$ 70mL), un marcador conegut de mal pronòstic funcional. Tot i que hi ha un risc augmentat de transformació hemorràgica simptomàtica, l'opció de tractament endovascular sembla segura globalment i sembla que podria beneficiar a pacients amb un ASPECTS 3-5 (65,76). Aquests resultats s'han replicat en un assaig clínic aleatoritzat realitzat al Japó (RESCUE-Japan) (77), però en la majoria de casos l'ASPECTS s'avaluava en la RM i per tant els resultats no es poden aplicar a la selecció de pacients amb TC. Altres assaigs clínics en curs [SELECT2, NCT03876457; LASTE, NCT03811769; TENSION, NCT03094715 i TESLA, NCT03805308) investiguen l'eficàcia del tractament endovascular en aquests pacients.

Les complicacions més freqüents relacionades amb la trombectomia són el vasoespasme i l'embolització del trombe a la circulació més distal, que generalment són tractables durant el mateix procediment. Al voltant del 4% dels pacients poden presentar un hematoma o pseudoaneurisma en el punt de punció, però només un petit percentatge requereixen tractament. Les complicacions menys freqüents però de major gravetat són la perforació arterial (0.9-4.9%) i la dissecció arterial (0.6-3.9%) (78,79). El risc de transformació hemorràgica és similar al del tractament mèdic(65,79).

Els criteris restrictius en el disseny de la majoria d'assaigs clínics ha fet que les recomanacions de les guies clíniques es limitin a pacients molt seleccionats amb un volum suficient de teixit salvable i major probabilitat d'obtenir un resultat satisfactori. Aquestes estratègies de selecció, però, poden privar l'accés al tractament endovascular a altres pacients que també se'n podrien beneficiar. La realització de proves d'imatge avançada genera retards (associats a l'adquisició i interpretació de les imatges) i s'intenta simplificar els protocols d'imatge(80,81) o apostar per noves estratègies com el trasllat directe a la sala d'arteriografia (82) per aquells pacients amb sospita clínica d'oclusió de gran vas.

La principal limitació del tractament endovascular és l'accés al mateix(83). La necessitat de centres i personal altament preparats dificulta una distribució territorial equitativa, deixant descoberts els territoris rurals menys poblats. Amb l'ajuda de protocols de triatge pre-hospitalari, s'han proposat diferents estratègies per accelerar el trasllat de pacients a centres amb capacitat de realitzar trombectomia. L'estudi RACECAT (84), que es va dur a terme al nostre territori, va comparar el trasllat directe a un centre capacitat per realitzar trombectomia amb la valoració inicial a un centre de la xarxa d'ictus capacitat per administrar fibrinòlisi però no trombectomia. No hi va haver diferències en el pronòstic entre els dos braços, però cal destacar que durant el temps en el que es va realitzar l'assaig, les taxes de trombectomia en pacients que provenien de la població rural van augmentar considerablement fins a equiparar-se a les de la població de zones urbanes. És a dir, a part de les diferències en el temps per a la valoració i tractament, es va identificar una desigualtat geogràfica en les possibilitats d'accés al tractament, que es van equilibrar durant l'assaig(85), remarcant és d'essencial la identificació ràpida dels potencials candidats a un tractament endovascular.

2. HIPÒTESI

Les guies actuals recomanen la realització d'una prova d'imatge amb contrast no invasiva per a la detecció d'oclusions vasculars tributàries de tractament endovascular, sent l'angio-TC la prova diagnòstica que s'utilitza habitualment.

La hipòtesi de la present tesi doctoral és que la sensibilitat real de la lectura de l'angio-TC és insuficient per a la detecció d'oclusions vasculars candidates a trombectomia mecànica. El desenvolupament de programes informàtics per a l'anàlisi automàtica de la imatge com a eines de suport al diagnòstic és una estratègia viable per augmentar la sensibilitat en la detecció d'oclusions vasculars candidates a rebre trombectomia mecànica.

3. OBJECTIUS

L'objectiu principal de la present Tesi Doctoral és caracteritzar la precisió en el diagnòstic de les oclusions vasculars en la lectura aïllada de l'angio-TC i valorar l'aplicabilitat d'un algoritme d'intel·ligència artificial en la detecció d'occlusions sense necessitat de imatge amb contrast.

Els objectius secundaris són:

1. Valorar la precisió en la detecció de les oclusions vasculars en la lectura aïllada de l'angio-TC.
2. Determinar si la valoració clínica i l'ús de diferents eines de suport al diagnòstic millora la detecció de les oclusions intracranial
3. Estudiar la viabilitat un software d'intel·ligència artificial per a la detecció d'occlusions vasculars proximals en una TC sense contrast.
4. Comparar la precisió en la predicció d'una oclusió de gran vas entre un software d'intel·ligència artificial que analitza una TC sense contrast i una escala clínica (punt de tall de NIHSS).

4. COMPENDI D'ARTICLES

4.1. SYSTEMATIC CT PERFUSION ACQUISITION IN ACUTE STROKE INCREASES VASCULAR OCCLUSION DETECTION AND THROMBECTOMY RATES

Olive-Gadea M, Requena M, Diaz F, Boned S, Garcia-Tornel A, Muchada M, Deck M, Lozano P, Rodriguez-Villatoro N, Juega J, Pagola J, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Marti C, Molina CA, Piñana C, Hernandez D, Tomasello A, Ribo M. Systematic CT perfusion acquisition in acute stroke increases vascular occlusion detection and thrombectomy rates. *J Neurointerv Surg.* 2021 Dec 2:neurintsurg-2021-018241. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-018241. Epub ahead of print. PMID: 34857668.

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018241>

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018241>

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018241>

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018241>

<http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-018241>

4.2. DEEP LEARNING BASED SOFTWARE TO IDENTIFY LARGE VESSEL OCCLUSION ON NONCONTRAST COMPUTED TOMOGRAPHY

Olive-Gadea M, Crespo C, Granes C, Hernandez-Perez M, Pérez de la Ossa N, Laredo C, Urrea X, Carlos Soler J, Soler A, Puyalto P, Cuadras P, Marti C, Ribo M. Deep Learning Based Software to Identify Large Vessel Occlusion on Noncontrast Computed Tomography. *Stroke*. 2020 Oct;51(10):3133-3137. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030326. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32842922.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030326>

5. RESUM GLOBAL DE RESULTATS

De 362 pacients que disposaven d'un estudi multimodal complet, es van analitzar dades dels 338 casos que presentaven un estudi d'imatge i clínica congruent. En 157 (46.5%) pacients es va definir un retard en volum $T_{max}>6s$ que es corresponia amb la presència d'una oclusió vascular a la circulació cerebral. Les característiques dels pacients es resumeixen a la Taula 1.

Taula 1. Característiques dels pacients segons la presència d'un retard en el volum $T_{max}>6s$

	Volum $T_{max}>6s$ >0mL (n=157)	Volum $T_{max}>6s$ = 0mL (n=181)	p valor
Sexe, dones	75 (47.8%)	100 (55.2%)	0.170
Edat, anys	76(66-84)	71 (57-81)	< 0.001
Temps entre inici de símptomes i imatge, minuts	295 (115-614)	345 (139-663)	0.349
NIHSS	13 (7-18)	3 (2-7)	< 0.001
ASPECTS	10 (8-10)	10 (10-10)	< 0.001
Lateralitat †			0.85
Carotidi esquerre	69 (45.7%)	67 (51.1%)	
Carotidi dret	70 (46.4%)	40 (30.5%)	
Vertebrobasilar	12 (7.9%)	20 (15.3%)	
Indefinit	0	4 (3.1%)	
$T_{max} >6s$, mL	73 (29-127)	0	
Trombòlisi endovenosa	36 (22.9%)	27(14.9%)	0.59
Arteriografia diagnòstica	107 (68.2%)	-	
Trombectomia mecànica	103 (65.6%)		

La lateralitat† s'estableix segons la informació radiològica o la sospita clínica. Els resultats s'expressen en n°(%) o mediana(RIQ)

En la lectura aïllada de l'angio-TC per part dels neuroradiòlegs, es van detectar un 50.3% de les oclusions, amb una especificitat del 97.8% i un valor predictiu negatiu del 69.1%. La sensibilitat en la detecció d'occlusions va ser superior en lesions de la circulació anterior (52%) en comparació amb la circulació posterior (35%). Es va trobar una associació entre el volum de hipoperfusió i les probabilitats de detectar una oclusió en el angio-TC: OR 1.03 (IC 95% 1.02-1.04, $p < 0.001$). La concordança interobservador va ser de 0.68.

De tots els pacients analitzats, a 107 (31.7%) se'ls va realitzar una arteriografia i 103(30.5%) van rebre trombectomia mecànica. Els 4 casos restants presentaven una oclusió confirmada per l'arteriografia però es va considerar que era massa distal com per intentar la el tractament endovascular.

En el grup de pacients que van ser sotmesos a trombectomia, la identificació d'una oclusió vascular en lectura aïllada de l'angio-TC va tenir una sensibilitat del 69.9% i una especificitat del 95.3%. La sensibilitat va ser superior en oclusions de la circulació anterior en comparació amb la circulació posterior (71.6% vs. 50%). La sensibilitat va ser superior en oclusions més proximals, d'acord amb la localització de l'occlusió confirmada en l'arteriografia: es van identificar un 91.7% de les oclusions d'ACI intracranial i un 84.4% de les oclusions del segment M1 de l'ACM; en la resta de localitzacions, la sensibilitat global va ser del 36.1%.

Pel que fa a les característiques dels falsos negatius (30.1%) entre els pacients sotmesos a trombectomia es va trobar que presentaven volums més baixos de hipoperfusió (69 (46–99.5) mL vs. 126 (84–169.5) mL; $p < 0.001$) i una puntuació més baixa en l'escala NIHSS (13 (8.5–16) vs.17 (14–21); $p < 0.001$) (taula 2).

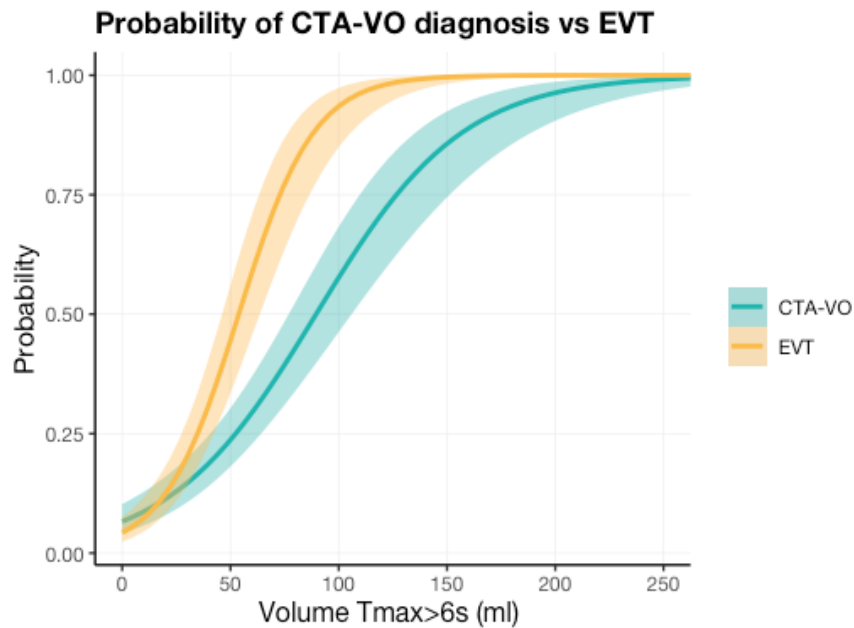
Taula 2. Característiques dels pacients que van rebre trombectomia segons la detecció de l'oclusió vascular en la lectura de l'angio-TC

	Veritable positiu (n=72)	Fals negatiu (n=31)	p- valor
Temps des de l'inici dels símptomes fins la imatge, minuts	339 (160-593)	235 (105-584)	0.478
NIHSS	17 (14-21)	13 (9-16)	< 0.001
ASPECTS	9 (7-10)	10 (8-10)	0.132
Lateralitat			0.444
Esquerre	31 (43.1%)	16 (51.6%)	
Dret	37 (51.4%)	12 (38.7%)	
Vertebrobasilar	4 (5.6%)	3 (9.7%)	
Tmax>6s, mL	126(84-170)	69 (46-100)	< 0.001
Localització de l'oclusió segons arteriografia			< 0.001
ACI	22 (30.6%)	2 (6.5%)	
ACM-M1	37 (51.4%)	6 (19.4%)	
ACM-M2	9 (12.5%)	17 (54.8%)	
ACM-M3	0 (0.0%)	2 (6.5%)	
AB/ACP	4 (5.6%)	4 (12.9%)	

Els resultats s'expressen en n°(%) o mediana(RIQ)

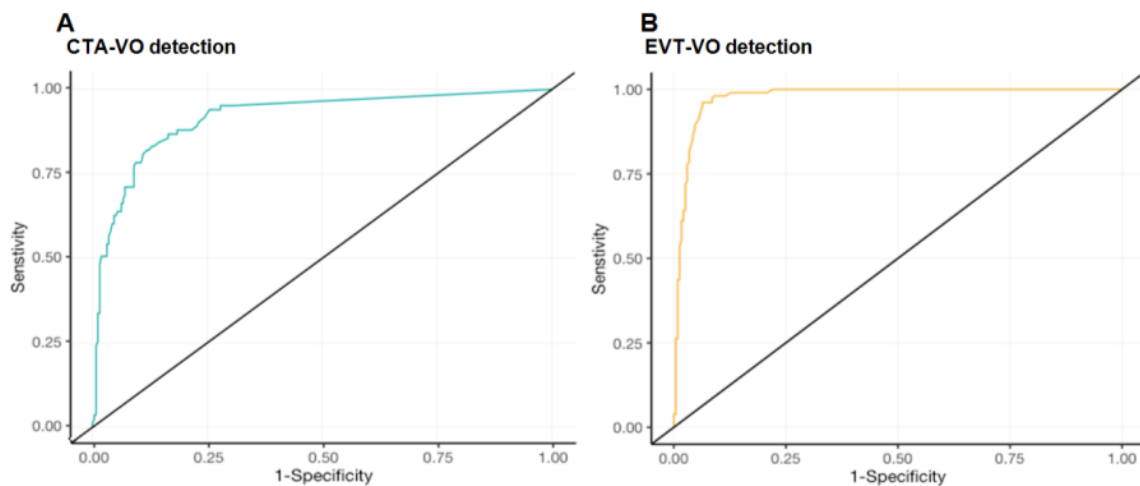
El gràfic (figura 1) il·lustra la diferència en la probabilitat d'identificar una oclusió vascular en la lectura aïllada de l'angio-TC i la probabilitat de rebre una trombectomia mecànica segons el volum d'hipoperfusió.

Figura 1. Probabilitat d'identificar una oclusió vascular vs. probabilitat de rebre trombectomia mecànica segons



En el primer treball presentat, el millor punt de tall en el volum T_{max}>6s per a la predicció d'una oclusió vascular a l'angio-TC va ser >10mL (sensibilitat del 93%, especificitat del 76% i una àrea sota la corba 0.91), el millor punt de tall per a la indicació de tractament endovascular va ser a partir de 13mL (sensibilitat de 99%, especificitat del 87.2% i una àrea sota la corba de 0.98).

Figura 2. Corbes ROC per a definir el millor punt de tall de volum de hipoperfusió ($T_{max}>6s$) per identificar oclusions detectables a l'angio-TC (A) i oclusions tributàries a trombectomia (B)



En el segon treball es va dur a terme la validació de l'algoritme de intel·ligència artificial en una cohort de 1453 pacients, 823(56.6%) dels quals presentaven una oclusió de gran vas segons la lectura dels neuroradiòlegs. La concordança interobservador en la lectura dels radiòlegs va ser del 0.80.

La detecció d'oclusió de gran vas en la TC sense contrast va tenir una sensibilitat del 83.2% i una especificitat del 71.3%. Si ho analitzem segons la localització de la oclusió la sensibilitat va ser: 82% en ACI, 87% en ACM-M1, 76% en ACM-M2, 51% en AB, i un 50% de les oclusions en altres localitzacions. La concordança entre la lectura dels radiòlegs i la del software automàtic va ser del 0.68.

L'anàlisi combinat de la TC sense contrast i dades clíniques (escala NIHSS i temps d'evolució dels símptomes) va tenir una sensibilitat global del 83.1% i una especificitat del

85.1%. Segons la localització de l'oclusió, la sensibilitat va ser: 86% en ACI, 86% en ACM-M1, 73% en ACM-M2, 70% en AB i un 21% en altres localitzacions.

Taula 3. Característiques dels pacients segons si presentaven oclusió de gran vas

	Oclusió de gran vas (n=823)	Sense Oclusió de gran vas (n=630)
Sexe, dones	451 (54.7%)	311 (49.3%)
Edat, anys	71(58-79)	68(52-76)
NIHSS basal	17(10-21)	5(2-9)
Temps des de l'inici dels síntomes fins la imatge, minuts	145(88-249)	169(97-272)
ASPECTS	9(8-10)	10(10-10)
Localització de l'oclusió		
ACI	176 (21.3%)	N/A
ACM-M1	481 (58.4%)	N/A
ACM-M2	125 (15.2%)	N/A
AB	27 (3.3%)	N/A
Altres	14 (1.7%)	N/A
Altres troballes		
Oclusions distals	N/A	34 (5.4%)
Altres lesions vasculars	N/A	18 (2.8%)

Els resultats s'expressen en n°(%) o mediana(RIQ)

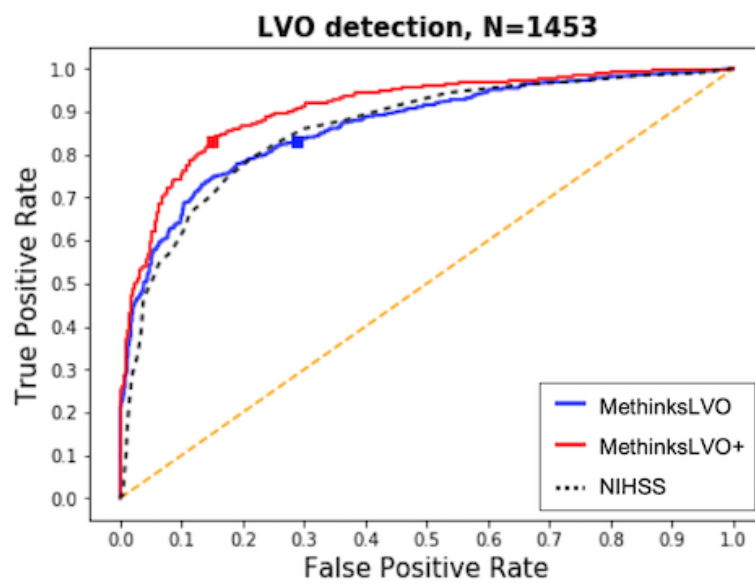
Taula 4. Sensibilitat i especificitat segons localització de l'oclusió vascular

	Anàlisi TC sense contrast		Anàlisi TC sense contrast i dades clíniques	
	Veritable positiu	Fals negatiu	Veritable positiu	Fals negatiu
ACI	146 (82%)	30 (17%)	153 (86%)	23 (13%)
ACM-M1	422 (87%)	59 (12%)	417 (86%)	64 (13%)
ACM-M2	96 (76%)	29 (23%)	92 (73%)	33 (26%)
AB	14 (51%)	13 (48%)	19 (70%)	8 (29%)
Altres	7 (50%)	7 (50%)	3 (21%)	11 (78%)

En la cohort de pacients analitzada, el millor punt de tall en l'escala NIHSS per a la predicció d'una oclusió de gran vas va ser NIHSS ≥ 10 , amb una sensibilitat del 79.1% i una especificitat del 78.8%.

Es van obtenir les corbes ROC per al punt de tall de NIHSS i la classificació de alta probabilitat d'oclusió de gran vas segons l'algoritme. L'àrea sota la corba en la identificació de pacients amb una oclusió vascular pel punt de tall NIHSS ≥ 10 va ser 0.86, en la lectura aïllada de la TC simple del 0.87. Utilitzant la lectura combinada de la TC simple i les dades clíniques es va obtenir una àrea de 0.91 per a la identificació de pacients amb oclusió vascular.

Figura 3. Corbes ROC per a definir la precisió en la identificació d'una oclusió de gran vas segons la valoració de la TC sense contrast (blau), la TC sense contrast i dades clíniques (vermell) o punt de tall de NIHSS >10 (discontinuu)



6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

A partir de l'anàlisi de la sensibilitat de la lectura de l'angio-TC es va observar que un percentatge important d'oclusions vasculars poden no detectar-se en la lectura aïllada de l'angio-TC cranial. Això pot derivar en l'omissió de la indicació del tractament endovascular: pràcticament en una tercera part dels pacients que van rebre EVT no es va detectar l'oclusió en la lectura aïllada de l'angio-TC. Aquests resultats coincideixen amb altres estudis similars, que confirmen que el recolzament en els mapes de la TC perfusió incrementa la identificació d'oclusions vasculars(86) en la valoració de pacients amb ictus isquèmic agut.

En l'estudi presentat es va analitzar la precisió en la detecció de qualsevol oclusió vascular que causés una alteració en els mapes de perfusió cerebral. La decisió d'incloure qualsevol oclusió en el disseny del nostre estudi es va fer considerant que és rellevant recollir dades respecte la detecció d'oclusions distals. Com ja s'ha comentat anteriorment, cada vegada hi ha més interès en oferir alternatives terapèutiques als pacients amb oclusions distals, ja que es consideren insuficients els resultats del tractament trombolític endovenós. Es va trobar una associació entre la sensibilitat de l'angio-TC i el volum d'hipoperfusió, de manera que la sensibilitat disminuïa per oclusions més distals (que condicionen menor volum d'hipoperfusió cerebral). Aquest fet explica perquè si comparem els nostres resultats amb altres estudis publicats, globalment, la sensibilitat en la detecció d'oclusions resultés inferior(86) però no entre els pacients que van rebre tractament endovascular.

L'estàndard en el diagnòstic d'oclusions vasculars cerebrals és l'arteriografia. No obstant, pel fet de ser una prova invasiva només es realitza l'arteriografia a aquells pacients amb ictus isquèmic agut que tenen una sospita elevada d'oclusió vascular. Per això, en el disseny d'aquest estudi, es va definir l'evidència empírica d'una oclusió vascular a partir de les dades clíniques i de la informació de les diferents tècniques de imatge: es va considerar

que aquells pacients amb un defecte de perfusió corresponent a un territori vascular congruent amb la clínica del pacient i en absència de patrons d'artefacte, presentava una oclusió vascular. Un altre dels avantatges d'utilitzar el volum d'hipoperfusió per definir la presència i la gravetat de l'oclusió, és que evita la imprecisió de la classificació anatòmica. La valoració aïllada dels mapes de perfusió pot portar a errors d'interpretació ja que aquests són susceptibles a artefactes, i no totes les alteracions en la perfusió es corresponen a una oclusió vascular. D'altra banda, oclusions proximals en el sistema vertebrobasilar poden no acompanyar-se d'alteracions significatives en els mapes de perfusió cerebral. Per aquests motius s'ha de fer una interpretació amb cura dels mapes de perfusió i cal una valoració global dels estudis de neuroimatge i de la clínica del pacient.

Recomanar l'ús de la TC perfusió de forma generalitzada pot generar controvèrsia per la necessitat d'administrar contrast i per l'augment d'exposició a radiacions ionitzants (s'estima que un estudi multimodal exposa al pacient a una dosi mitja de 16.4 mSv, dels quals 4.9 mSv provenen de l'estudi de perfusió)(87). El risc de nefropatia per contrast és baix en pacients sense insuficiència renal. D'altra banda és difícil conèixer l'impacte real de l'exposició a dosis baixes de radiació derivades de prova d'imatge per l'existència de molts factors de confusió. A l'hora de balancejar els riscos associats a aquesta prova, s'ha de considerar que un ictus isquèmic és una situació emergent i que la probabilitat d'incapacitat funcional si no es diagnostica i tracta adequadament una oclusió és alta; que es tracta d'una prova d'imatge aïllada i que si es tracta de pacients d'edat avançada, cal relativitzar els potencials riscos a llarg termini.

La principal limitació és que la disponibilitat de la TC perfusió és restringida i no acostuma a estar present en els centres més petits que atenen pacients amb ictus agut. Com que la informació obtinguda de la TC perfusió s'ha utilitzat clàssicament per a la delimitació

del volum del nucli d'isquèmia i per a la indicació de tractament endovascular, és lògic pensar que és un recurs només necessari en centres que ofereixen trombectomia mecànica. En canvi, si valorem la utilitat de la TC perfusió des de la perspectiva d'una eina de suport al diagnòstic, s'ha de considerar la seva utilitat en qualsevol centre que atengui pacients amb ictus agut. La possibilitat d'administrar tractament fibrinolític en finestra ampliada seguint criteris dels assaigs clínics publicats recentment, podria justificar l'extensió la TC perfusió en molts més centres, i el desenvolupament de diversos programaris per al processament automatitzat de la TC perfusió en facilita molt la seva interpretació quan no es disposa de personal expert. Tot i així, el desenvolupament d'altres eines de suport al diagnòstic alternatives a la TC perfusió, pot ser una solució alternativa a aquest problema. En aquest sentit, la lectura automàtica del TC sense contrast mitjançant un algoritme de intel·ligència artificial pot predir una oclusió vascular en un pacient amb sospita d'ictus isquèmic.

La detecció automatitzada d'una oclusió tributària a tractament endovascular a la TC simple permet estalviar proves addicionals de neuroimatge amb contrast. Una eina d'aquestes característiques té una especial utilitat en centres en els que no hi ha radiòlegs experts i on generalment tampoc disposen de proves d'imatge avançada. La detecció ràpida de les oclusions vasculares permetria agilitzar el trasllat dels pacients amb indicació de tractament endovascular.

L'algoritme que combinava dades radiològiques i variables clíniques va tenir una millor precisió en la predicció d'occlusions vasculares que l'anàlisi aïllat de la TC. Cal destacar que aquesta milloria va ser a expenses d'un augment de l'especificitat, mentre que la sensibilitat va ser similar en els dos anàlisis. L'objectiu d'un programari per a la detecció d'occlusió vascular és precisament que tingui una alta sensibilitat per assegurar que la majoria de pacients que presenten una oclusió són identificats ràpidament. En canvi, en aquells

pacients en els que l'algoritme no identifica una oclusió, se'ls hauria de realitzar una prova addicional per evitar ometre candidats al tractament endovascular. La disminució en la taxa de falsos positius evitaria la realització de proves invasives en pacients sense oclusió. L'alta sensibilitat de l'algoritme en detectar oclusions vasculars sense necessitat de proveir dades clíniques podria ser d'especial utilitat per a detectar pacients amb una oclusió vascular però símptomes lleus de forma automàtica.

Els dos estudis presenten algunes limitacions. En primer lloc, es tracta de casos seleccionats en tres terciaris, pel que la població pot no ser representativa de centres més petits. En l'estudi de validació de l'algoritme d'intel·ligència artificial, la proporció de pacients amb oclusions vasculars proximals va ser més elevada que el que s'estima entre els pacients amb ictus isquèmics (57% vs. aproximadament 25-30%). Finalment, és important destacar que l'algoritme es va validar utilitzant la lectura de l'angio-TC, i no amb l'arteriografia que, com s'ha comentat anteriorment, és el gold standard. Tot i que en el disseny es va utilitzar una definició àmplia d'oclusió vascular, gairebé el 80% de les oclusions corresponien ACI o ACM-M1, pel que s'ha de ser cautelós a l'hora d'interpretar els resultats en pacients amb oclusions en altres localitzacions.

7. CONCLUSIONS

1. En pacients amb ictus isquèmic agut, la valoració aïllada de l'angio-TC pot ometre la identificació de pacients amb oclusió vascular en un percentatge significatiu de pacients, incloent oclusions vasculares amb indicació de tractament endovascular.
2. L'ús sistemàtic de la TC perfusió en combinació amb dades clíniques permet incrementar el percentatge d'occlusions vasculares detectades en comparació amb la lectura aïllada de l'angio-TC
3. L'anàlisi de la TC sense contrast per un algoritme d'intel·ligència artificial pot detectar la presència d'occlusions vasculares
4. La precisió de l'algoritme d'intel·ligència artificial analitzat és similar al punt de tall NIHSS ≥ 10 per a la detecció d'occlusions vasculares en pacients amb un ictus isquèmic agut. La precisió de l'algoritme és superior al punt de tall NIHSS ≥ 10 quan es combinen dades radiològiques i clíniques

8. LÍNIES DE FUTUR

Els resultats dels assaigs clínics que avaluaran l'eficàcia de la trombectomia en oclusions distals seran de gran importància i determinaran la necessitat de seguir millorant el rendiment de les tècniques diagnòstiques per a la detecció d'aquest grup d'occlusions vasculars.

Pel que fa als pacients amb oclusions més proximals, és necessari assegurar que tots els candidats a tractament endovascular són correctament identificats i que el diagnòstic sigui immediat per tal d'escurçar el temps al tractament. Com s'ha comentat, agilitzar la detecció d'occlusions vasculars és especialment rellevant per aquells pacients que són atesos en centres locals, amb menys personal expert i amb més retards en el temps fins al tractament endovascular. La detecció automatitzada acompanyada de la generació d'avisos i activació d'equips sanitaris permetrà accelerar el trasllat dels pacients. L'ús d'aquestes eines també pot ser útil en el triatge prehospitalari de pacients amb sospita d'ictus agut en aquells entorns on es disposa d'unitat d'ictus mòbils i es pot realitzar una TC cranial sobre el terreny.

A part de la detecció d'occlusions vasculars, l'ús d'algoritmes de intel·ligència artificial i l'anàlisi de les característiques radiòmiques del trombe permetrà desenvolupar noves aplicacions per a la individualització dels tractaments. En fase hiperaguda, pot proporcionar informació per a planificar la millor estratègia de reperfusió i pot ser una eina a tenir en compte en el disseny i estudi de nous dispositius. D'altra banda, també proporciona dades relacionades amb l'etiologia de l'ictus i podria ajudar a predir el millor tractament de prevenció secundària.

Pel que fa a la informació sobre el pronòstic del pacient, una millor detecció i quantificació dels canvis isquèmics precoços en la TC sense contrast, podria servir per fer una valoració alternativa del nucli d'isquèmia sense necessitat de realitzar una TC perfusió. A mesura que s'han anat establint les indicacions de tractament endovascular, també ha

sorgit la necessitat de buscar noves opcions terapèutiques, per aquells pacients que tot i aconseguir una recanalització completa no tindran una bona evolució. En el moment actual, hi ha interès en desenvolupar estratègies terapèutiques per a adreçar la microtrombosi arterial i el fenomen de no-reflux, l'alteració de la perfusió microvascular tot i la resolució de l'oclusió vascular(88). Una altra opció de tractament adjuvant a la reperfusió són els fàrmacs neuroprotectors. La identificació dels pacients que es poden beneficiar d'aquestes estratègies terapèutiques és imprescindible per al disseny de nous assaigs clínics que en provin la seva efectivitat. El desenvolupament de nous algoritmes ens permetrà combinar múltiples biomarcadors per a la millor identificació d'aquests pacients.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53. PubMed PMID: 1088404. Pubmed Central PMCID: 2366492.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;4.
3. Sociedad Española de Neurología. El atlas del ictus. España 2019. Disponible en: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Informes_comunidad/Informe_ICTUS_Cataluna.pdf. Consultado 16 Feb 2022.
https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_Ictus_de_Espana_version_web.
4. *Rubin, M., Safdieh, J.E. Netter's Concise Neuroanatomy. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007.*
5. *Osborn AG. Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy. 2nd Ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.*
6. Cilliers K, Page BJ. Anatomy of the middle cerebral artery: cortical branches, branching pattern and anomalies. *Turk Neurosurg*. 2017;27:671–681. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.18127-16.1.
7. Saver, JL, Chapot, R, Agid, R, et al. Thrombectomy for distal, medium vessel occlusions: a consensus statement on present knowledge and promising directions. *Stroke* 2020; 51: 2872–2884.
8. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic strokes due to large-vessel occlusions contribute disproportionately to stroke-related dependence and death: a review.

- Front Neurol. 2017;8:651.
9. Bollmann S, Mattern H, Bernier M, et al. Imaging of the pial arterial vasculature of the human brain in vivo using high-resolution 7T time-of-flight angiography. *bioRxiv*. June 2021:2021.06.09.447807. doi:10.1101/2021.06.09.447807
 10. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24.
 11. White B, Sullivan J, DeGracia D, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci*. 2000;179:1-33.
 12. Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke*. 2003;34(9):2279-2284. doi:10.1161/01.STR.0000086465.41263.06
 13. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov K V., Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6(3):258-268. doi:10.1016/S1474-4422(07)70055-8
 14. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral Edema Associated with Large Hemispheric Infarction: Implications for Diagnosis and Treatment. *Stroke*. 2019;50(9):2619-2625. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024766
 15. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8756):1521-1526. doi:10.1016/0140-6736(91)93206-O

16. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20(7):864-870.
doi:10.1161/01.STR.20.7.864
17. Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD, et al. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):213-221.
doi:10.1016/S1474-4422(20)30439-7
18. De La Ossa NP, Carrera D, Gorchs M, et al. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion : The rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke*. 2014. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003071
19. Czap AL, Sheth SA. Overview of Imaging Modalities in Stroke. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S42-S51. doi:10.1212/WNL.0000000000012794
20. Barber PA, Demchuk AM, Zhang JJ, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-1674.
doi:10.1016/S0140-6736(00)02237-6
21. Farzin B, Fahed R, Guilbert F, et al. Early CT changes in patients admitted for thrombectomy: Intrarater and interrater agreement. *Neurology*. 2016;87(3):249-256.
doi:10.1212/WNL.0000000000002860
22. McTaggart RA, Jovin TG, Lansberg MG, et al. Alberta stroke program early computed tomographic scoring performance in a series of patients undergoing computed tomography and mri: Reader agreement, modality agreement, and outcome prediction. *Stroke*. 2015;46(2):407-412.

doi:10.1161/STROKEAHA.114.006564

23. Boned S, Padroni M, Rubiera M, et al. Admission CT perfusion may overestimate initial infarct core: The ghost infarct core concept. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(1):66-69. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012494
24. McTaggart RA, Ansari SA, Goyal M, Abruzzo T, Albani B, Arthur AJ, Alexander MJ, Albuquerque FC, Baxter B, Bulsara KR, et al. Initial hospital management of patients with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the standards and guidelines commit.
25. Yedavalli VS, Tong E, Martin D, Yeom KW, Forkert ND. Artificial intelligence in stroke imaging: Current and future perspectives. *Clin Imaging*. 2021;69:246-254. doi:10.1016/J.CLINIMAG.2020.09.005
26. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi:10.1056/NEJMOA1706442/SUPPL_FILE/NEJMOA1706442_DISCLOSURES.PDF
27. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi:10.1056/NEJMOA1713973/SUPPL_FILE/NEJMOA1713973_DISCLOSURES.PDF
28. Hampton-till J, Harrison M, Kühn AL, et al. AUTOMATED QUANTIFICATION OF STROKE DAMAGE ON BRAIN COMPUTED TOMOGRAPHY SCANS : e-ASPECTS. *Eur Med J*. 2015;(August):69-74.

29. Albers GW, Wald MJ, Mlynash M, et al. Automated Calculation of Alberta Stroke Program Early CT Score: Validation in Patients With Large Hemispheric Infarct. *Stroke*. 2019;50(11):3277-3279. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026430
30. Barreira CM, Bousslama M, Haussen DC, et al. Abstract WP61: Automated Large Artery Occlusion Detection IN Stroke Imaging - ALADIN Study. *Stroke*. 2018;49(Suppl_1). doi:10.1161/STR.49.SUPPL_1.WP61
31. Amukotuwa SA, Straka M, Smith H, et al. Automated detection of intracranial large vessel occlusions on computed tomography angiography a single center experience. *Stroke*. 2019;50(10):2790-2798. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026259
32. Brott TG, Haley EC, Jr., Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992 May;23(5):632-40. PubMed PMID: 1579958.
33. Haley EC, Jr., Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MC, Kongable GL, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke*. 1992 May;23(5):641-5. PubMed PMID: 1579959.
34. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587. doi:10.1056/NEJM199512143332401.
35. Drug Approval Package: Alteplase. 1996. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/96/alteplase_toc.cfm Consultat el 03 Mar 2022.

36. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al.
Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *Jama*. 1995 Oct 4;274(13):1017-2.
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al.
Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European/Australasian Acute Stroke Study .
38. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S.
Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *Alteplase Thrombolysis* .
39. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al.
Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(955).
40. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010 May 15;375(9727):1695-703. Pub.
41. de Los Rios la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, Flaherty ML, Alwell K, Moomaw CJ, et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study

(ECASS) III Trial.

42. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England journal of medicine*. 2018 Aug 16;379(7):611-22. PubMed PMID: 29766770.
43. Ma H, Campbell BC V, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795-1803. doi:10.1056/NEJMoa1813046
44. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
45. Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, O'Brien B, Bladin C, McElduff P, Allen C, et al.. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366:1099–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842.
46. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, Yan B, Bush SJ, Thijs V, Scroop R, et al.; EXTEND-IA TNK Part 2 Investigators. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with lar.
47. Menon B, Buck B, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi M, Coutts S, et al. Alteplase compared to Tenecteplase (ACT) randomized controlled trial. ESOC 2022 – Late Breaking Science, Ongoing Trials & Young Stroke Physicians and Researchers. *European Stroke Jour*.

48. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell B, Coote S, Yassi N. Tenecteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation Trial in the Ambulance (TASTE-A). ESOC 2022 – Late Breaking Science, Ongoing Trials & Young Stroke Physicians and Researchers. Eur.
49. Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2022;0(0). doi:10.1016/S1474-4422(22)00124-7
50. Yoo J, Baek JH, Park H, Song D, Kim K, Hwang IG, Kim YD, Kim SH, Lee HS, Ahn SH, et al. Thrombus volume as a predictor of nonrecanalization after intravenous thrombolysis in acute stroke. *Stroke.* 2018;49:21082115. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021864.
51. Lee KY, Han SW, Kim SH, et al. Early recanalization after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator as assessed by pre- and post-thrombolytic angiography in acute ischemic stroke patients. *Stroke.* 2007;38(1):192-193. doi:10.1161/01.STR.0000251788.03914.00
52. Ospel JM, Menon BK, Demchuk AM, et al. Clinical course of acute ischemic stroke due to medium vessel occlusion with and without intravenous alteplase treatment. *Stroke.* 2020;3232-3240. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030227
53. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke.* 2005 Jul;36(7):1432-8. PubMed PMID: 15961709.
54. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al.

- Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1205-12. PubMed PMID: 18309168.
55. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. 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*. 2009 Aug;40(8):2761-8. PubMed PMID: 19590057.
56. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):904-13. PubMed PMID: 23387822. Pubmed Central PMCID: 3708480.
57. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):914-23. PubMed PMID: 23394476. Pubmed Central PMCID: 3.
58. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. PubMed PMID: 23390923. Pubmed Central PMC.
59. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, 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*. 2012 Oct 6;380(9).
60. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et

- al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. PubMed PMID: 25517348.
61. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. PubMed PMID: 25671798.
62. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *The New England journal of medicine*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. PubMed PMID: 25671797.
63. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2285-95. PubMed PMID: 25882376.
64. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2015 Jun 11;372(24):2296-306. PubMed PMID: 25882510.
65. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. PubMe.
66. Langezaal LCM, van der Hoeven EJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*.

2021;384(20):1910-1920.

doi:10.1056/NEJMOA2030297/SUPPL_FILE/NEJMOA2030297_DATA-SHARING.PDF

67. X L, Q D, R Y, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(2). doi:10.1016/S1474-4422(19)30395-3
68. Nguyen TN, Strbian D. Endovascular Therapy for Stroke due to Basilar Artery Occlusion: A BASIC Challenge at BEST. *Stroke.* 2021;52(10):3410-3413. doi:10.1161/STROKEAHA.121.035948
69. Tao C, Li R, Zhu Y, Qun S, Xu P, Wang L, et al. Endovascular Treatment for Acute Basilar Artery Occlusion - A Multicenter Randomized Controlled trial TRIAL (ATTENTION). ESOC 2022 – Late Breaking Science, Ongoing Trials & Young Stroke Physicians and Resear.
70. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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.* 2018;49(3):e46-e99. doi:10.1161/STR.000000000000158
71. Saber H, Narayanan S, Palla M, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with occlusion of the M2 segment of the middle cerebral artery: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(7):620-624. doi:10.1136/NEURINTSURG-2017-013515
72. Menon BK, Hill MD, Davalos A, et al. Efficacy of endovascular thrombectomy in patients with M2 segment middle cerebral artery occlusions: meta-analysis of data

- from the HERMES Collaboration. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(11):1065-1069.
doi:10.1136/NEURINTSURG-2018-014678
73. Mokin M, Ansari SA, McTaggart RA, et al. Indications for thrombectomy in acute ischemic stroke from emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the SNIS Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(3):215-220.
doi:10.1136/NEURINTSURG-2018-014640
74. Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S126-S136.
doi:10.1212/WNL.0000000000012801
75. Goyal N, Tsivgoulis G, Malhotra K, et al. Medical Management vs Mechanical Thrombectomy for Mild Strokes: An International Multicenter Study and Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. September 2019.
doi:10.1001/jamaneurol.2019.3112
76. Ng FC, Yassi N, Sharma G, et al. Cerebral Edema in Patients with Large Hemispheric Infarct Undergoing Reperfusion Treatment: A HERMES Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(11):3450-3458. doi:10.1161/STROKEAHA.120.033246
77. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1303-1313.
doi:10.1056/NEJMOA2118191/SUPPL_FILE/NEJMOA2118191_DATA-SHARING.PDF
78. Behme D, Gondecki L, Fiethen S, Kowoll A, Mpotsaris A, Weber W. Complications of mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke—a retrospective single-center study of 176 consecutive cases. *Neuroradiology*.

2014;56(6):467-476. doi:10.1007/S00234-014-1352-0

79. Krishnan R, Mays W, Eljovich L. Complications of Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S115-S125.
doi:10.1212/WNL.0000000000012803
80. Nogueira RG, Haussen DC, Liebeskind D, et al. Stroke Imaging Selection Modality and Endovascular Therapy Outcomes in the Early and Extended Time Windows. *Stroke*. 2021;491-497. doi:10.1161/STROKEAHA.120.031685
81. Nguyen TN, Abdalkader M, Nagel S, et al. Noncontrast Computed Tomography vs Computed Tomography Perfusion or Magnetic Resonance Imaging Selection in Late Presentation of Stroke With Large-Vessel Occlusion. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):22-31. doi:10.1001/JAMANEUROL.2021.4082
82. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, et al. Direct to Angiography Suite Without Stopping for Computed Tomography Imaging for Patients With Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1099-1107.
doi:10.1001/JAMANEUROL.2021.2385
83. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Supplement 2):S6-S16. doi:10.1212/WNL.0000000000012781
84. Ossa NP de la, Abilleira S, Jovin TG, et al. Effect of Direct Transportation to Thrombectomy-Capable Center vs Local Stroke Center on Neurological Outcomes in Patients With Suspected Large-Vessel Occlusion Stroke in Nonurban Areas: The RACECAT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. May 2022.
doi:10.1001/JAMA.2022.4404

85. Olivé-Gadea M, Pérez de la Ossa N, Jovin TG, et al. Evolution of quality indicators in acute stroke during the RACECAT Trial: impact in the general population. *Int J Stroke*. April 2022;174749302210935. doi:10.1177/17474930221093523
86. Amukotuwa SA, Wu A, Zhou K, Page I, Brotchie P, Bammer R. Time-to-Maximum of the Tissue Residue Function Improves Diagnostic Performance for Detecting Distal Vessel Occlusions on CT Angiography. *Am J Neuroradiol*. 2021;42(1):65 LP - 72. doi:10.3174/ajnr.A6891
87. Mnyusiwalla A, Aviv RI SS. Radiation dose from multidetector row CT imaging for acute stroke. *Neuroradiology*. 2009;51(10):635-640. doi:10.1007/s00234-009-0543-6.
88. Renú A, Millán M, Román LS, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(9):826-835. doi:10.1001/JAMA.2022.1645
89. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243-6.

10. ANNEXES

10.1. ESCALES CLÍNIQUES

10.1.1 Escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) (16)

Traduïda al català de la versió anglesa.

1a. Nivell de consciència

0. Alerta
1. Somnolent
2. Estuporós
3. Coma

1b. Preguntes verbals per valorar nivell de consciència

0. Respon ambdues preguntes correctament
1. Respon una única pregunta correctament
2. Cap resposta correcta

1c. Ordres motores per valorar nivell de consciència

0. Segueix ambdues ordres correctament
1. Segueix una única ordre correctament
2. Cap resposta correcta

2. Mirada conjugada

0. Normal
1. Paràlisi parcial de la mirada
2. Paràlisi completa de la mirada o desviació forçada

3. Camps visuals

0. Sense dèficits campimètrics
1. Quadrantanòpsia
2. Hemianòpsia homònima
3. Ceguera cortical

4. Paràlisi facial

0. Normal: moviments normals i simètrics
1. Parèsia lleu (asimetria al somriure)
2. Paràlisi limitada a la musculatura inferior
3. Paràlisi de la musculatura facial superior i inferior

5. Motor. Braç (5a. Esquerre, 5b. Dret)

- 0. Manté la posició en 10s
- 1. Claudica en < 10s sense arribar a tocar el llit
- 2. Claudica en < 10s i arriba a tocar el llit
- 3. Moviment que no venç la gravetat
- 4. Paràlisi completa, sense contracció

6. Motor. Cama (6a. Esquerre, 6b. Dret)

- 0. Manté la posició en 5s
- 1. Claudica en < 5s sense arribar a tocar el llit
- 2. Claudica en < 5s i arriba a tocar el llit
- 3. Moviment que no venç la gravetat
- 4. Paràlisi completa, sense contracció

7. Atàxia d'extremitats

- 0. Absent
- 1. Atàxia a una sola extremitat
- 2. Atàxia a dues extremitats

8. Sensibilitat

- 0. Normal
- 1. Hipoestèsia lleu/moderada
- 2. Hipoestèsia severa/anestèsia
- 3. Paràlisi de la musculatura facial superior i inferior

9. Llenguatge

- 0. Normal
- 1. Afàsia lleu-moderada
- 2. Afàsia greu
- 3. Afàsia global o mutisme

10. Disàrtria

- 0. Articulació normal
- 1. Disàrtria lleu-moderada
- 2. Disàrtria greu o anàrtria

11. Extinció o inatenció (negligència)

- 0. Normal
- 1. Inatenció/extinció en una modalitat
- 2. Inatenció/extinció en més d'una modalitat

10.1.2. Escala de Rankin modificada (mRS) (89)

Traduïda al català de la versió anglesa.

0. Asimptomàtic
1. Discapacitat no significativa tot i persistència de símptomes: és capaç de dur a terme totes les tasques i activitats habituals
2. Discapacitat lleu: incapaç de dur a terme totes les activitats habituals que realitzava anteriorment però pot realitzar totes les tasques per cobrir necessitats personals sense ajuda
3. Discapacitat moderada: requereix alguna ajuda, però és capaç de deambular sense ajuda d'una altra persona
4. Discapacitat moderadament greu: requereix assistència d'una altra persona per a caminar i per a les activitats corporals
5. Discapacitat greu: enllitat, incontinència biesfinteriana i requeriment de cures i atenció constant
6. Èxitus laetalis

10.2. ESCALA ASPECTS (20)

L'escala ASPECTS valora la presència de signes d'isquèmia precoç en forma de tènue hipodensitat en 10 localitzacions específiques del territori de l'ACM. Per cada regió que mostra signes d'isquèmia, es resta un punt al valor de 10, que és la puntuació màxima que s'obtidria i no s'objectiven alteracions.

