

**IMPACTE DEL DANY DE REPERFUSIÓ EN EL PRONÒSTIC DELS PACIENTS
AMB ICTUS ISQUÈMIC TRACTATS AMB TERÀPIES ENDOVASCULARS**

MARINA GUASCH JIMÉNEZ

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

TESI DOCTORAL

IMPACTE DEL DANY DE REPERFUSIÓ EN EL PRONÒSTIC DELS PACIENTS AMB ICTUS ISQUÈMIC TRACTATS AMB TERÀPIES ENDOVASCULARS

Doctoranda:

MARINA GUASCH JIMÉNEZ

Directors:

JOAN MARTÍ FÀBREGAS

POL CAMPS RENOM

Tutor:

JOAN MARTÍ FÀBREGAS



Programa de doctorat en Medicina

Departament de Medicina

Barcelona, 2025



Hospital de
la Santa Creu i
Sant Pau



Institut
de Recerca
Sant Pau



SERVEI DE
NEUROLOGIA
HOSPITAL DE LA SANTA CREU
I SANT PAU | DES DE 1982



SANT PAU
Campus Salut
Barcelona

AGRAÏMENTS

Després d'haver sentit a en Joan Martí dir moltes vegades que la part més important d'una tesi són els agraïments, seria injust no començar-los amb ell.

Ja fa uns quants anys que vaig aterrar a l'hospital de Sant Pau, just després d'acabar la carrera, amb les ganes i la por que tens quan no saps ben bé on t'estàs ficant. En Joan va ser el primer neuròleg amb el que vaig tenir la sort de trobar-me. No només m'ha ensenyat aquesta professió "ictus a ictus"; si no que també m'ha acompanyat en els anys posteriors, "traient-me la crosta de resident", i convertint-se en el director d'aquesta tesi. Tot i que sempre ens diu que "esto se hace solo", sense la seva confiança, les seves infinites idees i el seu sentit de l'humor; dubto que aquesta tesi hagués estat possible. No només ha set per mi un "pare neurològic", si no que amb ell també m'emporto un mentor (en la neurologia, però també en la vida), un cap d'unitat que ha sabut ser a l'hora un molt bon company i, sobretot, un amic. Així que, espero continuar compartint reflexions, recomanacions cinematogràfiques, palíndroms i algun comentari sobre feminisme. Estic segura de que amb la teva curiositat incansable, no deixaràs entrar mai al vell a casa.

A en Pol Camps, l'altre pilar fonamental de la tesi. La seva visió estratègica, el seu rigor científic i els seus coneixements amplis i diversos (en la placa d'ateroma, en els rellotges del MoCA i, fins i tot, en l'imperi romà), han aconseguit que aquesta tesi hagi mantingut el rumb sense gaires desviacions. Per la seva increïble capacitat de concentració, les seves habilitats negociadores i, especialment, pel seu bon gust musical a l'hora d'escollir la banda sonora per una sessió d'estadística amb una inexperta com jo. Moltes gràcies, Pol, per haver confiat en mi, per la teva accessibilitat i disponibilitat tot i tenir centenars de correus per respondre a la safata (encara que sospito que, en part, és deguda a aquesta incapacitat que compartim per a dir que no -però, ho estem millorant-).

A tots els meus companys de la Unitat d'Ictus, dels que aprenc cada dia. A Álex, por mantener (y hacer que mantengamos) siempre los pies en la tierra. Tu sentido común y tu humanidad han sido un apoyo constante dentro y fuera del hospital (especialmente en la cafetería de enfrente). Al meu compatriota, en Lluís Prats, per la seva sinceritat i esperit crític que tant m'han ensenyat tots aquests anys. A n'Anna Ramos que, tot i que també la caracteritzen la sinceritat i l'esperit crític, ho fa amb un estil més "majo". Gràcies per estar en tot i ser tan endreçada. A na Natàlia

per encaixar tan bé, a na Núria i n'Àfrica. N'Ana Aguilera mereix una menció especial, gràcies per facilitar-nos la vida.

Als meus co-becaris de la Unitat d'Ictus. Amics i companys, però enemics en la compra de guàrdies. Haver aconseguit que la rutina es transformi en una constant tragicomèdia al vostre costat és per mi una de les majors fortunes d'aquesta etapa. A Álvaro, por tu energía incansable y tu capacidad para estar en 100 asuntos a la vez. Por seguir muchos años compartiendo todas estas cosas que nos hacen felices: excursiones, conciertos, vermutos y alguna que otra discusión. A Garbiñe, por poder contar contigo para todo y en cualquier momento. Por saber llevar el drama a lo más alto y por tu habilidad para asustarme cuando por fin estoy concentrada. A en Joan Mi, per sa teva eficiència i autonomia. Per aportar-nos equilibri, fer-ho tot fàcil i per ser el millor jugador de pàdel de la roda (però no el més legal). A en Dani Guisado, que ha set un exemple a seguir per mi i per molts dels seus residents petits. Pel seu legat en la dinastia dels becaris de vascular i per ser un referent de la discussió.

Als meus amics neuròlegs als que no els hi agraden tant les tuberies. Gràcies Marta, per estar sempre i per acompanyar-me en aquest camí des dels inicis de la residència. Sense tu no hagués sobreviscut a la burocràcia que envolta la tesi doctoral. Gracias Chus, por ponerle chispa a los días y por ser tan generoso (siendo el mejor anfitrión y heredando todos los casos estrella de mi consulta). Gracias Nacho, por ser un gran conversador (sobre temas académicos y muchos otros) y por la organización de la rueda del pádel, que ha sido un elemento clave para sobrellevar esta y muchas otras tesis.

Als meus pares, que m'han ensenyat a viure la vida a tot color. Pes seu suport incondicional en totes ses decisions que he pres, especialment quan no els hi he fet cas triant aquesta carrera ni aquesta especialitat. A en Martí, per sa sort de tenir un vincle tan fort entre germans i per estar sempre que el necessit. A en Felip, en Matías i na Tere, pel seu constant recolzament emocional i logístic.

A Fer. Por comprender y respetar mis decisiones, por relativizar los problemas y por celebrar los logros como si fueran tuyos. Por tu curiosidad, que ha llegado a convertirte en el arquitecto con más conocimiento sobre la trombectomía en el ictus. Pero, entre la cantidad de motivos por los que darte las gracias que podría enumerar, el más importante ha sido conseguir sentirte cerca cuando no has podido estarlo.

ABREVIACIONS

ACA = artèria cerebral anterior

ACM = artèria cerebral mitjana

AIT = accident isquèmic transitori

angioTC = angiografia per tomografia computeritzada

aOR = odds ratio ajustada

ASPECTS = *Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*

BHE = barrera hematoencefàlica

CICAT = registre codi ictus Catalunya

cOR = odds ratio comú

DE = desviació estàndard

ECASS = *European Cooperative Stroke Study*

ESUS = *embolic stroke of undetermined source*

HI = infart hemorràgic

IC = interval de confiança

IIA = ictus isquèmic agut

LCR = líquid cefalorraquidi

M1 = segment M1 de l'artèria cerebral mitjana

M2 = segment M2 de l'artèria cerebral mitjana

mTICI = *modified thrombolysis in cerebral infarction*

mRS = *modified Rankin scale*

NIHSS = *National Institutes of Health Stroke Scale*

NNT = nombre necessari a tractar

NWU = *Net Water Uptake*

OGV = oclusió de gran vas

OR = odds ratio

PH = hemorràgia parenquimatosa

rtPA = *recombinant tissue-type plasminogen activator*

RIQ = rang interquartílic

RM = ressonància magnètica

ROC = Receiver Operating Characteristic

TC = tomografia computeritzada

TEV = tractament endovascular

TH = transformació hemorràgica

ACI-T = artèria caròtida interna terminal

TIV = trombòlisi intravenosa

TOAST = *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

ÍNDEX

RESUM	15
ABSTRACT	21
1. INTRODUCCIÓ	27
1.1. L'ictus isquèmic: definició i importància clínica.....	27
1.1.1. Epidemiologia i impacte sociosanitari	27
1.1.2. Mecanismes fisiopatològics: la cascada isquèmica	29
1.1.3. Classificació etiològica de l'ictus isquèmic	31
1.2. Tractament de reperfusió en l'ictus isquèmic agut.....	33
1.2.1. Trombólisi intravenosa	33
1.2.2. Tractament endovascular	35
1.3. La reperfusió clínicament ineficaç en el tractament endovascular.....	37
1.3.1. Dany isquèmic previ a la recanalització	38
1.3.2. Fenomen de "no-reflow"	39
1.3.3. Dany per reperfusió: transformació hemorràgica, extravasació de contrast i edema cerebral.....	39
1.3.4. Complicacions del procediment	42
1.3.5. Maneig posterior al procediment i complicacions agudes	43
1.4. Transformació hemorràgica cerebral: diagnòstic, classificació i paper pronòstic ...	44
1.4.1. Classificació de les transformacions hemorràgiques.....	45
1.4.2. Factors associats a partir una transformació hemorràgica després del TEV	48
1.4.3. Impacte de la transformació hemorràgica en el pronòstic dels pacients amb ictus.....	49
1.5. Edema cerebral: eines diagnòstiques i paper pronòstic.....	50
1.5.1. Eines diagnòstiques per avaluar l'edema cerebral	51
1.5.2. Impacte de l'edema cerebral en el pronòstic dels pacients amb ictus	53

2.	HIPÒTESIS	57
2.1.	<i>Hipòtesi principal</i>	57
2.2.	<i>Hipòtesis específiques</i>	57
3.	OBJECTIUS	61
3.1.	<i>Objectiu principal</i>	61
3.2.	<i>Objectius secundaris</i>	61
4.	COMPENDI DE PUBLICACIONS	65
4.1.	<i>Article 1</i>	65
4.2.	<i>Article 2</i>	81
5.	RESUM GLOBAL DELS RESULTATS.....	97
6.	RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ	111
7.	CONCLUSIONS.....	121
8.	LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES.....	125
9.	BIBLIOGRAFIA	129
10.	ANNEXES.....	143
10.1.	<i>Annex 1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</i>	143
10.2.	<i>Annex 2. Escala de Rankin modificada (mRS)</i>	144
10.3.	<i>Annex 3. Escala modified Treatment In Cerebral Infarction (mTICI)</i>	145

RESUM

RESUM

El tractament endovascular (TEV) ha modificat dràsticament el pronòstic dels pacients amb ictus isquèmic agut per oclusió de gran vas. No obstant, per diversos motius, més de la meitat dels pacients tractats amb aquesta tècnica no aconsegueixen recuperar la seva autonomia funcional. En alguns casos, la reperfusió del teixit cerebral quan ja ha iniciat canvis derivats de la isquèmia, pot conduir de forma paradoxal a un agreujament del dany neurològic. Aquest fenomen és conegut com a dany per reperfusió. Entre les seves principals manifestacions trobem la transformació hemorràgica (TH) i l'edema cerebral.

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral és conèixer l'impacte que tenen les THs i l'edema cerebral precoç en el pronòstic dels pacients amb ictus isquèmic agut tractats amb TEV. Com a objectius secundaris, ens hem proposat detectar factors associats a aquestes dues formes de dany de reperfusió, posant èmfasi en aquells factors de risc potencialment modificables.

A la primera part de la tesi, corresponent a l'article 1, ens vam centrar en l'estudi de la TH que aparentment no té repercussió clínica en la fase aguda, anomenada TH asimptomàtica. Per a dur-lo a terme vam realitzar un estudi poblacional, utilitzant dades del registre prospectiu de Codi Ictus de Catalunya (CICAT), en el que vam incloure tots els pacients amb ictus isquèmics de circulació anterior tractats amb TEV entre 2017 i 2023. Les TH es van classificar segons el seu aspecte radiològic en hemorràgia parenquimatososa (PH) o infart hemorràgic (HI) de tipus 1 o 2, i PH remota. La TH asimptomàtica es va definir com tota hemorràgia que no conduïa a la mort ni provocava un empitjorament neurològic significatiu (definit com un augment ≥ 4 punts en la *National Institutes of Health Stroke Scale*). La variable resultat fou el canvi en la puntuació en la *modified Rankin Scale* (mRS) als tres mesos de seguiment, avaluada de forma centralitzada. Es van realitzar anàlisis de regressió ordinal multivariable ajustats per variables pronòstiques prèviament definides.

Pel que fa als resultats, es van incloure 3067 pacients (edat mitjana 72,0 anys; 50,7% dones), dels quals 612 (20,0%) van presentar una TH asimptomàtica i 179 (5,8%) una TH simptomàtica. La proporció dels pacients asimptomàtics va seguir una distribució jeràrquica entre les categories radiològiques de TH; essent asimptomàtics el 93,4% dels pacients amb les formes més lleus (HI-1) i el 25,0% dels pacients amb les formes més greus (PH-2). Els factors modificables associats a patir una TH asimptomàtica de forma independent foren la pressió

arterial sistòlica i la glucèmia a l'ingrés, així com el nombre de passades durant el TEV. A l'anàlisi multivariable, patir un TH asimptomàtica es va associar amb un pitjor pronòstic (cOR = 2,24; IC 95%: 1,89-2,66) i una major mortalitat (aOR = 1,5; IC 95%: 1,17-1,91). Aquesta associació va romandre significativa per les diferents categories radiològiques, essent el subtipus PH-2 el que va mostrar un major risc de presentar un pitjor pronòstic (cOR = 3,15; IC 95%: 1,46-6,83).

La conclusió derivada d'aquesta primera part de la tesi fou que patir una TH asimptomàtica s'associa a un pitjor pronòstic funcional i una major mortalitat en els pacients amb ictus isquèmic agut tractats amb TEV. Per això, suggerim que la TH, independentment de la seva repercussió clínica i del seu aspecte radiològic, sigui considerada un marcador de seguretat addicional per als pacients sotmesos a TEV.

A la segona part de la tesi, corresponent a l'article 2, ens vam centrar en l'estudi de l'edema cerebral precoç. Per dur-ho a terme, vam realitzar un estudi prospectiu i multicèntric en pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb TEV entre 2020 i 2022. L'edema cerebral es va quantificar de forma automatitzada mitjançant la volumetria de líquid cefalorraquidi (LCR). En concret, la variable principal d'estudi fou la disminució del LCR entre la tomografia cranial basal i la de control a les 24 hores (Δ LCR). La variable de resultat fou el canvi en la puntuació mRS als tres mesos de seguiment. Es van realitzar anàlisis de regressió logística multivariable per estudiar l'associació entre el Δ LCR i el mRS als tres mesos. Així mateix, es va calcular un llindar de canvi en el Δ LCR amb capacitat predictiva per a un mal pronòstic funcional mitjançant una anàlisi de corbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

En total, es van incloure 201 pacients (edat mitjana 72,7 anys; 47,8% dones) i el Δ LCR va ser valorable en el 85,6% dels casos. Una major pressió arterial sistòlica durant el TEV i una manca de recanalització completa es van associar amb un major edema cerebral. D'altra banda, el Δ LCR es va associar de manera independent amb un pitjor pronòstic als tres mesos (cOR = 1,05; IC 95%: 1,03-1,08). A través de l'anàlisi de corbes ROC, vam identificar que una reducció superior al 25% del volum de LCR a les 24 hores es relacionava amb un mal pronòstic funcional (OR = 6,09; IC 95%: 3,01-12,33) i una major mortalitat (OR = 6,72; IC 95%: 2,94-15,32).

La conclusió d'aquesta segona part fou que un major edema cerebral, mesurat a les 24 hores mitjançant la Δ LCR, s'associa amb un pitjor pronòstic funcional en pacients amb ictus de la circulació anterior tractats amb TEV. A partir d'aquests resultats, considerem que la volumetria

de LCR és un biomarcador d'imatge prometedor, amb capacitat per detectar i quantificar precoçment l'edema cerebral i aportar valor pronòstic.

En resum, els dos fenòmens associats al dany per reperfusió estudiats en aquesta tesi doctoral han demostrat tenir un impacte en el pronòstic i estar influenciats per factors potencialment modificables, pel que obren camí a noves línies de recerca enfocades a millorar els resultats clínics dels pacients amb ictus isquèmic.

ABSTRACT

ABSTRACT

Endovascular treatment (EVT) has drastically improved outcomes of patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion. However, more than half of the patients undergoing this therapy do not recover functional independence due to various reasons. In some cases, reperfusion of brain tissue that has already undergone ischemic injury may paradoxically worsen brain damage. This phenomenon is known as reperfusion injury. Hemorrhagic transformation (HT) and cerebral edema are the main manifestations of reperfusion injury.

The aim of this doctoral thesis is to investigate the impact of HT and early cerebral edema on the prognosis of patients with acute ischemic stroke treated with EVT. As secondary objectives, we aimed to identify variables associated with these two forms of reperfusion injury, with a particular focus on potentially modifiable risk factors.

In the first part of the thesis (Article 1), we focused on the study of asymptomatic HT. We conducted a population-based study using data from the prospective Catalonia Code Stroke Registry (CICAT), including all patients with anterior circulation ischemic stroke treated with EVT between 2017 and 2023. HTs were classified based on radiological appearance as parenchymal hemorrhage (PH) or hemorrhagic infarction (HI) type 1 or 2, and remote PH. Asymptomatic HT was defined as any hemorrhage that did not result in death or cause significant neurological deterioration (defined as an increase ≥ 4 points on the National Institutes of Health Stroke Scale). The outcome variable was the shift in the modified Rankin Scale (mRS) score at three months of follow-up, assessed centrally. Multivariable ordinal regression analyses were performed, adjusted for predefined prognostic variables.

A total of 3,067 patients were included (mean age 72.0 years; 50.7% women), of whom 612 (20.0%) suffered an asymptomatic HT and 179 (5.8%) a symptomatic HT. The distribution of asymptomatic patients followed a hierarchical pattern across HT subtypes: 93.4% of HI-1 cases were asymptomatic, compared to only 25.0% of PH-2 cases. Independent modifiable factors associated with asymptomatic HT included systolic blood pressure and blood glucose at admission, and a higher number of passes during EVT. In multivariable analysis, asymptomatic HT was associated with worse functional outcomes (cOR = 2.24; 95% CI: 1.89–2.66) and increased mortality (aOR = 1.5; 95% CI: 1.17–1.91). This association remained significant across

all HT subtypes, with PH-2 showing the strongest association with poor outcomes (cOR = 3.15; 95% CI: 1.46–6.83).

The conclusion of this first part was that asymptomatic HT is associated with worse functional outcomes and higher mortality in patients with acute ischemic stroke treated with EVT. Therefore, we suggest that HT, regardless of its clinical impact or radiological subtype, should be considered an additional safety marker in EVT.

In the second part of the thesis (Article 2), we focused on early cerebral edema. We conducted a prospective, multicenter study in patients with anterior circulation ischemic stroke treated with EVT between 2020 and 2022. Cerebral edema was quantified automatically using cerebrospinal fluid (CSF) volumetry. The main exposure variable was the decrease in CSF volume between baseline and 24-hour follow-up CT scans (Δ CSF), and the outcome was the mRS shift at three months of follow-up. Multivariable logistic regression analyses were performed to study the association between Δ CSF and mRS at three months of follow-up. A predictive threshold of Δ CSF for poor functional outcome was established using receiver operating characteristic (ROC) curves.

A total of 201 patients were included (mean age 72.7 years; 47.8% women), and Δ CSF could be assessed in 85.6% of cases. Higher systolic blood pressure during EVT and unsuccessful complete recanalization were associated with higher degrees of cerebral edema. Δ CSF was independently associated with poor functional outcome at three months (cOR = 1.05; 95% CI: 1.03–1.08). ROC analysis showed that a >25% reduction in CSF volume at 24 hours was associated with an unfavorable functional outcome (OR = 6.09; 95% CI: 3.01–12.33) and higher mortality (OR = 6.72; 95% CI: 2.94–15.32).

The conclusion of this second part was that greater cerebral edema, measured at 24 hours using Δ CSF, is associated with worse functional outcome in patients with anterior circulation stroke treated with EVT. Based on these results, we consider CSF volumetry a promising imaging biomarker for early detection and quantification of cerebral edema, with prognostic value.

Ultimately, the two phenomena associated with reperfusion injury studied in this doctoral thesis have been shown to have an impact on functional outcome and to be influenced by potentially

modifiable factors, thereby paving the way for new research lines focused on improving clinical outcomes for patients with ischemic stroke.

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. L'ictus isquèmic: definició i importància clínica

Un ictus és una síndrome neurològica aguda, causada per l'alteració del flux sanguini al sistema nerviós central, que habitualment provoca un dèficit neurològic focal d'instauració brusca. El terme ictus comprèn un conjunt heterogeni de malalties vasculars en les que s'inclou, en línies generals, les que són degudes a l'oclusió d'una artèria cerebral (ictus isquèmic) o una vena (trombosi venosa); o bé a la ruptura d'un vas sanguini (hemorràgia cerebral o hemorràgia subaracnoïdal) (1).

L'ictus isquèmic, és l'entitat majoritària dintre el grup de malalties vasculars cerebrals, representant aproximadament el 80% de totes elles en el nostre entorn(2,3). En particular, un ictus isquèmic es defineix com un episodi de disfunció neurològica causat per una reducció o interrupció sobtada del flux sanguini, és a dir, una isquèmia que afecta al cervell, medul·la espinal o retina, i que pot incloure un o diversos territoris arterials. Quan aquesta isquèmia és suficient per provocar una necrosi tissular, l'anomenem infart cerebral. En canvi, quan la isquèmia és transitòria, hi ha una resolució de la clínica i no es detecta cap evidència d'infart a la neuroimatge, parlem d'ictus isquèmic transitori o AIT (accident isquèmic transitori), per la traducció literal de l'anglès (1,4).

1.1.1. Epidemiologia i impacte sociosanitari

L'ictus és una malaltia amb una elevada incidència ja que, segons l'Organització Mundial de la Salut, afecta a uns 15 milions de persones al món cada any o, dit d'altra manera, s'estima que cada tres segons una persona pateix un nou ictus. Aquesta incidència ha augmentat un 70% entre els anys 1990 i 2019 i, en l'actualitat, es calcula que una de cada quatre persones patirà un ictus al llarg de la seva vida (5,6). Encara que el creixement i l'envelliment poblacional podrien explicar part d'aquesta tendència, recentment, s'ha detectat també un augment en la incidència d'ictus en els pacients menors de 55 anys. Aquest fet s'ha atribuït a un increment progressiu en la prevalença dels factors de risc vascular, com ara la hipertensió, l'obesitat, la diabetis tipus 2 o la dislipèmia, especialment en els països amb rendes més baixes (6).

És per això que la distribució geogràfica de la incidència d'ictus guarda relació amb la riquesa de la població, presentant incidències inferiors a 100/100.000 habitants/any en països amb rendes elevades, en comparació a incidències superiors a 200/100.000 habitants/any en països amb rendes baixes (2,5,6). La proporció entre ictus isquèmics i hemorràgies cerebrals també varia segons les característiques de cada regió. A Catalunya, l'ictus afecta cada any a més de 13.000 persones, el que suposa una incidència estandarditzada al voltant de 150/100.000 habitants/any (7).

Pel que fa a la distribució per sexes, l'ictus és més freqüent en els homes; tanmateix, la diferència en la seva incidència tendeix a reduir-se progressivament amb l'edat fins a equiparar-se al voltant dels 80 anys, moment a partir del qual pot ser fins i tot més elevada en les dones. Aquesta variació és explicada principalment per l'envelliment poblacional lligat a l'augment de la supervivència en dones (8).

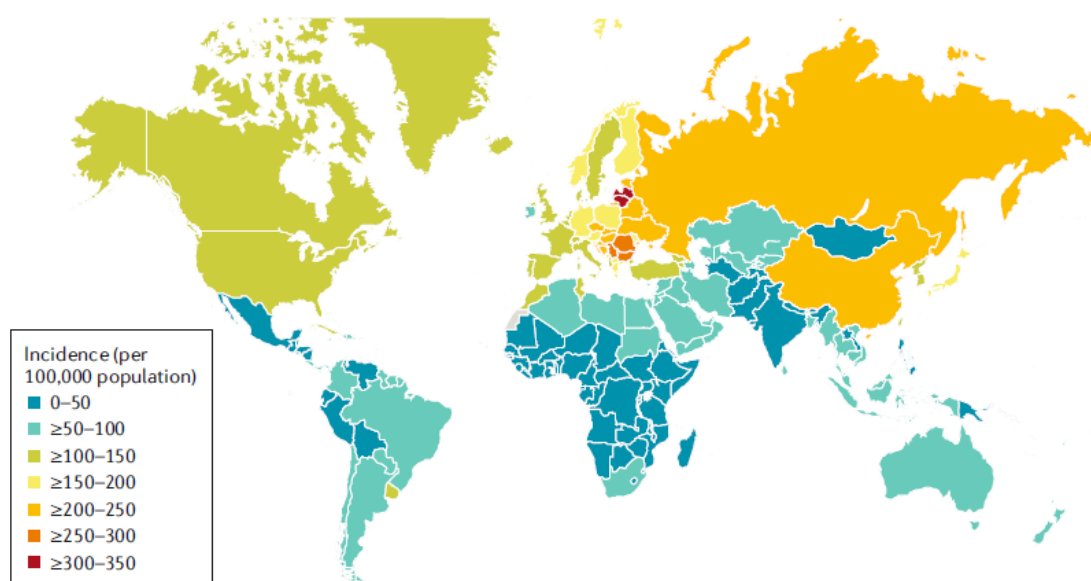


Figura 1. Distribució global de la incidència d'ictus isquèmic. Imatge de: Ischaemic Stroke, B Campbell, Nature Reviews 2019 (9).

Tot i que les taxes de mortalitat ajustades per edat han anat en descens en els darrers anys degut als avenços en el coneixement i el tractament de la malaltia, l'ictus continua sent des de fa dècades la segona causa de mortalitat a nivell mundial (exceptuant els anys 2020-2022 en que, degut a la pandèmia de la COVID-19, es va posicionar en tercer lloc) (10). A Espanya, a l'any 2023, ha estat responsable de més de 23.000 morts, suposant un descens del 6.3% respecte a les morts provocades per ictus l'any anterior (11).

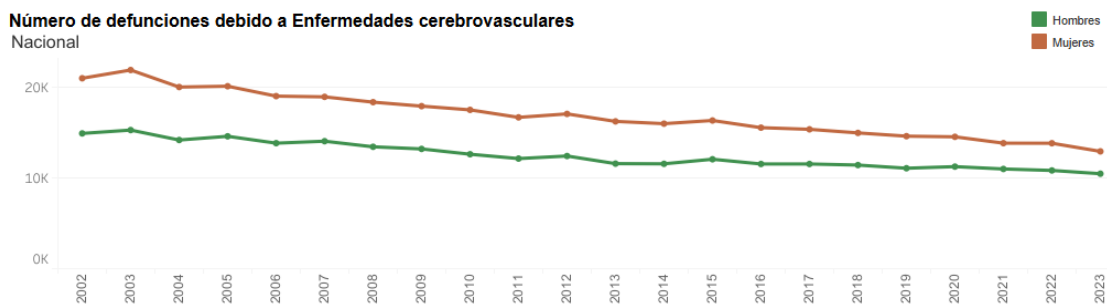


Figura 2. Nombre de defuncions atribuïdes a malalties vasculars cerebrals a Espanya. Imatge de: Instituto Nacional de Estadística (11).

L'augment en la incidència junt al descens de la mortalitat ha determinat un augment progressiu en el nombre de persones que han sobreviscut a un ictus i que, amb una elevada probabilitat, presenten seqüeles de la malaltia. Per consegüent, l'ictus és una de les principals causes de discapacitat al món i implica un gran impacte sanitari, social i econòmic. El cost global de la malaltia estimat per l'any 2017 a nivell mundial es trobava al voltant de 861 bilions de dòlars dels Estats Units (aproximadament 825 bilions d'euros), el que suposa un 1.12% del Producte Interior Brut mundial, tot i que s'estima que es podria duplicar al 2050 (5,6,12,13). És per això, que l'estudi d'aquesta malaltia és prioritari per a poder desenvolupar estratègies de tractament més efectives que millorin el pronòstic actual dels pacients.

1.1.2. Mecanismes fisiopatològics: la cascada isquèmica

Els mecanismes fisiopatològics més comuns en l'ictus isquèmic constitueixen una complexa successió d'esdeveniments que s'inicien amb la interrupció sobtada del flux sanguini cerebral. Aquesta alteració del flux sanguini, generalment causada per un trombe o un èmbol, provoca una reducció crítica de l'aportació d'oxigen i nutrients al teixit cerebral afectat. En conseqüència, es desenvoluparan ràpidament una sèrie de processos bioquímics, coneguts com a cascada isquèmica que, degut a un desequilibri entre les necessitats energètiques i la seva disponibilitat, afectaran la funció neuronal i glial, podent conduir finalment a la mort cel·lular. La reducció del flux sanguini per sota d'un llindar crític (generalment < 30% per la substància grisa cerebral i < 20% per la substància blanca) provoca un àrea de dany irreversible, coneguda com a nucli isquèmic, en el que es produeix la mort cel·lular(14). Al voltant d'aquest nucli es forma una zona anomenada penombra isquèmica; on el teixit cerebral, tot i estar compromès, encara és potencialment salvable si es restableix la circulació. La xarxa de connexions vasculars que

mantenen una certa perfusió cerebral a l'àrea de penombra, anomenada circulació col·lateral, juga un paper crucial en el retard del dany irreversible (9).

Entre els processos implicats en la cascada isquèmica destaca inicialment la disfunció dels transportadors iònics de la membrana neuronal, que condueixen a fenòmens de despolarització anòxica cel·lular i a l'acumulació de neurotransmissors excitatoris, com el glutamat. L'excés de glutamat provoca excitotoxicitat, activant receptors NMDA (N-metil-D-aspartat) que permeten l'entrada massiva de calci a les neurones. Aquest augment del calci intracel·lular, juntament amb la producció de radicals lliures, desencadena processos d'estrès oxidatiu que danyen les membranes cel·lulars. Paral·lelament, s'inicia una resposta inflamatòria amb l'alliberament de citocines proinflamatòries que contribueixen a l'edema i la trombosi microvascular. La barrera hematoencefàlica (BHE) també es veu afectada, perdent la seva permeabilitat selectiva i permetent l'entrada de substàncies potencialment tòxiques i el reclutament de cèl·lules inflamatòries addicionals. Com a conseqüència d'aquests processos, es desenvolupa un edema cerebral que pot comprometre encara més la perfusió cerebral. Finalment, s'activen processos de remodelació tissular, incloent l'activació de metal·loproteases de matriu que degraden la matriu extracel·lular. Aquesta degradació, d'altra banda, contribueix a la transformació hemorràgica (TH) de l'infart en alguns casos. Tots aquests mecanismes interactuen de forma dinàmica i complexa, determinant l'extensió final de la lesió isquèmica i, en última instància, el pronòstic del pacient (9).

És per això que en les darreres dècades s'han desenvolupat circuits d'atenció prioritària i coordinada (Codi Ictus) per als pacients amb sospita d'ictus isquèmic agut (IIA) amb l'objectiu d'administrar tractaments de reperfusió que restaurin la circulació cerebral el més aviat possible (15).

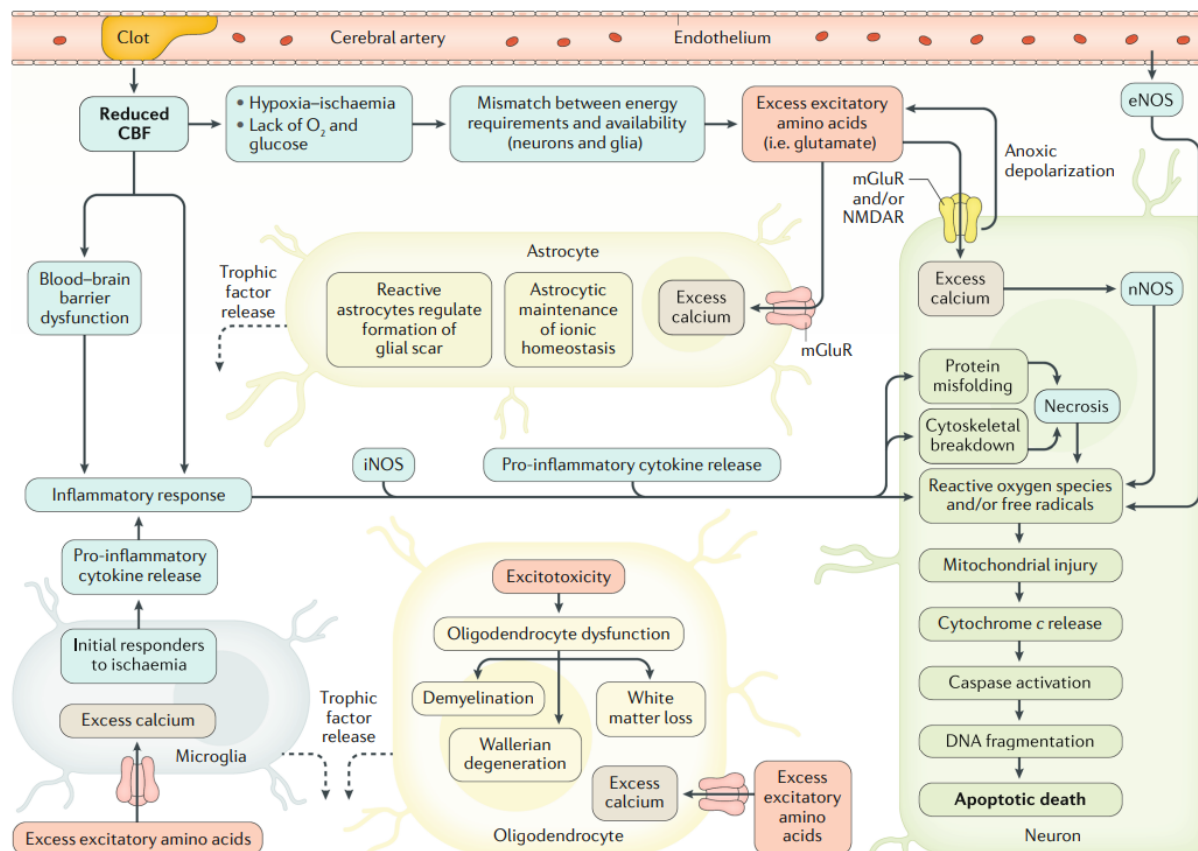


Figura 3. Efectes intracel·lulars de la cascada isquèmica. Imatge de: Ischaemic Stroke, B Campbell, Nature Reviews 2019 (9).

1.1.3. Classificació etiològica de l'ictus isquèmic

L'ictus isquèmic es pot classificar segons la seva etiologia en diferents subtipus, que tenen implicacions clíniques, terapèutiques i pronòstiques diferencials. La classificació TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) (16), és la més freqüentment emprada. Utilitza dades clíniques i de les proves complementàries per agrupar l'etiologia de l'ictus en les següents cinc categories:

1. **Infart aterotrombòtic:** és l'ictus provocat com a conseqüència de l'arteriosclerosi clínicament generalitzada, habitualment per estenosi significativa ($\geq 50\%$) o oclusió d'una artèria de la circulació intra o extracranial. Pot generar isquèmia per trombosi local, embolisme distal o per un mecanisme hemodinàmic. Sol estar associat a factors de risc com la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, la dislipèmia i/o el tabaquisme.

Clínicament, sol presentar símptomes d'afectació cortical (com l'afàsia, la negligència o l'extinció), del tronc de l'encèfal o el cerebel.

2. **Infart cardioembòlic:** és un ictus provocat per un èmbol originat al cor que viatja fins al cervell, la retina o la medul·la. A la classificació de TOAST es detalla un llistat de causes majors a les que atribuir el ictus. Entre aquestes destaquen la fibril·lació o flutter auricular, les pròtesis valvulars mecàniques, l'infart agut de miocardi o les miocardiopaties amb fracció d'ejecció greument deprimida. Aquest tipus d'ictus es caracteritzen per l'aparició sobtada de dèficits neurològics greus amb símptomes d'afectació cortical i, en neuroimatge, es poden detectar infarts en diferents territoris arterials.
3. **Malaltia oclusiva de petit vas (infart ilacunar):** és degut a l'afectació de les arterioles perforants cerebrals per un procés de lipohialinosi i necrosi fibrinoide, habitualment associada a hipertensió arterial i/o altres factors de risc vascular. Sol produir infarts de petita mida (<15 mm de diàmetre màxim si es mesura amb tomografia computeritzada -TC-), localitzats en àrees profundes del cervell que són irrigades per les arterioles perforants, com la càpsula interna, els ganglis basals o el tronc encefàlic. Clínicament, es manifesten en forma de les síndromes ilacunars tradicionals (hemiparèsia aïllada, síndrome sensitiva, síndrome sensitiva-motora, atàxia amb hemiparèsia o disàrtria-mà feixuga) i no associen símptomes corticals.
4. **Infart cerebral per altres causes determinades (causa infreqüent):** inclou causes menys freqüents d'ictus com la dissecció arterial, els trastorns hematològics (com les trombofílies), les vasculitis, els tòxics (per exemple, la vasoconstricció per cocaïna) o les malalties mitocondrials. Aquestes entitats requereixen sovint estudis complementaris específics per al seu diagnòstic i impliquen tractaments de prevenció inhabituals, que varien segons la malaltia subjacent.
5. **Infart d'etiologia indeterminada:** dins d'aquest grup ens podem trobar davant de tres situacions diferents:
 - La troballa de més d'una causa potencial (per exemple, un pacient en el que es detecti una fibril·lació auricular i una estenosi ateromatosa $\geq 50\%$ a la caròtida ipsilateral a l'ictus).
 - L'estudi etiològic incomplet.
 - L'infart criptogènic, en el cas de no poder identificar una causa clara malgrat haver realitzat els estudis diagnòstics pertinents. Dins d'aquest darrer grup, el concepte d'ictus embòlic d'origen indeterminat (ESUS, per les sigles de l'anglès "*embolic stroke of undetermined source*") ha guanyat rellevància en el camp de les malalties

vasculars cerebrals i la recerca de nous tractaments. Parlar d'ESUS implica haver realitzat un algoritme diagnòstic prèviament definit mitjançant el qual es pretenen excloure amb certa entitat altres causes potencials d'ictus. Aproximadament un 18% dels ictus es poden incloure's sota la categoria d'ESUS, encara que aquest percentatge pot apropar-se al 50% en el subgrup de pacients joves (17).

Aquesta classificació etiològica té una especial importància a l'hora de guiar els plans diagnòstics i terapèutics després d'un ictus isquèmic i a establir el millor tractament preventiu per tal d'evitar recurrències. No obstant, en la fase aguda de l'ictus, durant les primeres hores de la isquèmia cerebral, molts cops no es disposa d'aquesta informació i els tractaments de reperfusió emergents s'apliquen amb criteris més pragmàtics, com s'exposa a continuació.

1.2. Tractament de reperfusió en l'ictus isquèmic agut

Un dels majors avenços que ha experimentat el camp de l'ictus en les darreres dècades són els tractaments de reperfusió en la fase aguda. L'objectiu principal que tenen aquest tipus de teràpies és restablir el flux sanguini cerebral per tal d'evitar el dany neuronal derivat de la isquèmia a les zones en risc, millorant així el pronòstic dels pacients. Actualment existeixen dos tipus de tractaments aprovats: la trombòlisi intravenosa (TIV) i la trombectomia mecànica o tractament endovascular (TEV). Segons les característiques dels pacients i de l'ictus, poden ser candidats a rebre un dels dos tractaments o els dos en conjunt.

1.2.1. Trombòlisi intravenosa

El mecanisme d'acció de la teràpia trombolítica o fibrinolítica es basa en la conversió de plasminogen a plasmina, un enzim que condueix a la degradació de la fibrina promovent consegüentment la dissolució del trombus i la recanalització del vas. L'efecte advers que es deriva d'aquest mecanisme d'acció és un augment en el risc de sagnat, incloent l'hemorràgia intracranial (18).

Al 1933 es va descobrir a partir de cultius bacterians el primer agent trombolític, l'estreptokinasa, però no va ser fins als anys 50 i 60 en que es van administrar els primers trombolítics en pacients amb ictus. Degut a la manca de selecció dels pacients candidats a rebre aquests tractaments i la baixa especificitat per la fibrina que presentaven els primers agents

(l'estreptokinas i la urokinasa), els resultats inicials no mostraren l'eficàcia de la TIV i posaren de manifest un important augment en el risc hemorràgic. Posteriorment, el desenvolupament de nous trombolítics amb un millor perfil de seguretat, junt a un adequat disseny dels assajos clínic, van aconseguir demostrar els beneficis de la TIV en el tractament de l'IIA a la dècada dels 90. Actualment aquesta teràpia es pot dur a terme utilitzant dos fàrmacs: l'alteplasa o la tenecteplasa (18,19).

En primer lloc, l'alteplasa és un fàrmac activador del plasminogen tissular recombinant (rtPA) que a l'any 1996 va ser aprovat com el primer tractament de reperfusió per l'IIA. El primer assaig en demostrar l'eficàcia d'aquest tractament va ser l'estudi NINDS al 1995, en el que es va reportar que els pacients amb IIA de menys de 3 hores d'evolució que rebien rtPA tenien un millor pronòstic funcional, tot i presentar taxes més elevades d'hemorràgia intracranial simptomàtica (20). Els assajos posteriors, i les metanàlisis derivades dels mateixos, van confirmar el benefici clínic d'aquest tractament per a diferents subgrups d'edat i gravetat clínica i van ampliar la finestra temporal de l'efecte a les 4,5 hores des de l'inici dels símptomes (21,22). El temps des de l'inici de la clínica fins a l'administració de la TIV juga un paper cabdal en el seu efecte clínic, amb un descens progressiu del seu benefici a mesura que aquest augmenta. De fet, el nombre necessari a tractar (NNT) és de 3,6 si s'administra en els primers 90 minuts d'evolució, augmenta a 4,5 si s'administra entre 90 minuts i 3 hores, i arriba fins a 5,9 si ho fem entre 3 i 4.5 hores (23). Paral·lelament, el risc de presentar una TH simptomàtica, una de les complicacions més temudes d'aquest tractament, augmenta progressivament a major temps d'evolució. Tot i això, si es seleccionen els pacients amb teixit salvable mitjançant tècniques de neuroimatge avançada, l'alteplasa ha demostrat ser beneficiosa fins a les 9 hores des de l'inici clínic (24).

El benefici del TIV resulta més limitat en pacients amb IIA per oclusió de gran vas (OGV). De fet, la taxa de recanalització en pacients tractats amb rtPA que presenten ictus per oclusions distals de l'artèria cerebral mitjana (ACM) és del 38%; no obstant, no arriba al 5% quan la oclusió es localitza a artèries de major calibre, com la caròtida interna terminal (TICA) (25).

En segon lloc, la tenecteplasa és una forma modificada genèticament d'alteplasa que presenta una major especificitat per la fibrina i una vida mitjana més llarga, el que simplifica la seva administració(9). Recentment, múltiples assajos clínics han demostrat que la tenecteplasa, no només té una eficàcia i seguretat comparables a la de l'alteplasa, si no que, al menys en el subgrup de pacients amb oclusions de gran vas, el seu efecte sembla ser superior en quant a

taxes de recanalització i pronòstic funcional (26,27). Per aquest motiu, *l'European Stroke Organisation*, ha recomanat l'ús de la tenecteplasa per sobre de l'alteplasa en el subgrup de pacients candidats a TIV amb IIA de menys de 4,5 hores que presentin una OGV (26).

Segons les darreres dades del Registre Codi Ictus de Catalunya (CICAT), entre un 25-30% dels pacients que arriben com a codi ictus als hospitals de Catalunya reben tractament de reperfusió amb TIV. Aquesta tendència s'ha mantingut estable al llarg dels darrers anys, encara que el nombre absolut de pacients tractats amb TIV a Catalunya ha augmentat de forma lentament progressiva (28).

1.2.2. Tractament endovascular

L'any 2015, 20 anys després del primer assaig positiu de TIV per IIA, es van publicar els primers assajos sobre el TEV com a teràpia de reperfusió que van revolucionar el maneig i el pronòstic dels pacients amb ictus. Després d'algun resultat previ desesperançador, la milloria en els dispositius emprats i en la selecció dels pacients candidats a aquestes teràpies va permetre demostrar de forma consistent que el TEV s'associa a una milloria en el pronòstic funcional dels pacients amb IIA per OGV de circulació anterior amb un NNT de 2,6(29).

Inicialment i seguint els criteris de selecció marcats pels assaigs, les guies de pràctica clínica van establir aquest tractament per als pacients amb IIA per OGV de menys de 6 hores d'evolució que tinguessin una afectació clínica significativa mesurada a través de l'escala NIHSSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*, veure en detall a l'annex 1), excloent aquells que presentessin signes extensos d'isquèmia irreversible. La viabilitat del parènquima cerebral es podia avaluar a través d'una ressonància magnètica (RM) o una TC cerebral. A conseqüència de la seva major disponibilitat i rapidesa en l'adquisició de la imatge, la TC ha estat la tècnica més comunament emprada i la selecció dels candidats s'ha basat en la puntuació de l'escala ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score*). Aquesta escala avalua 10 territoris cerebrals irrigats per l'ACM i resta un punt per cada un d'ells que presenti signes hiperaguts d'isquèmia, pel que la puntuació màxima és de 10 i la mínima de 0 (Figura 4) (30). En els assaigs inicials i en les guies de pràctica clínica, es va establir un punt de tall a l'escala ASPECTS major o igual a 6 punts per a indicar el TEV.

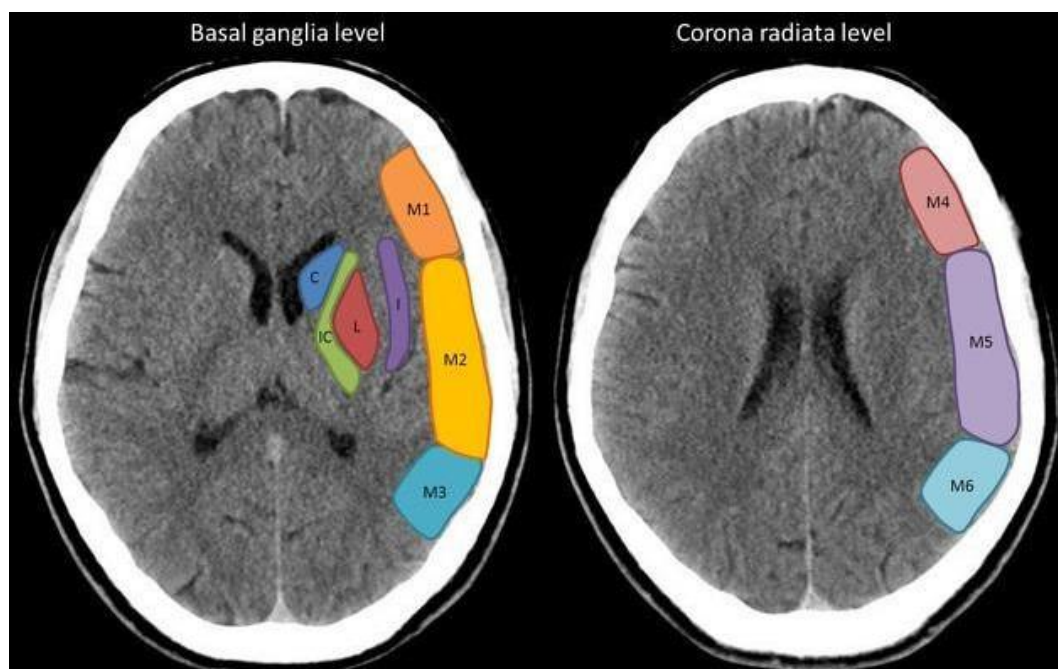


Figura 4. Representació de les àrees avaluades a l'escala Alberta Stroke program early CT score (ASPECTS). Les regions M1-M6 corresponen a sis territoris corticals irrigats per l'artèria cerebral mitjana. C: nucli caudat, IC: càpsula interna, L: nucli lentiforme, I: ínsula. Basal ganglia level: nivell dels ganglis de la base, corona radiata level: nivell de la corona radiata. Imatge de: Alwalid O, MCA - Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) illustration. Case study, Radiopaedia.org (31).

Posteriorment, s'han anat ampliant els escenaris en que els pacients amb IIA poden beneficiar-se d'aquesta teràpia. Per una banda, la finestra temporal en la que el TEV ha demostrat beneficis clínics s'ha augmentat fins a les 24 hores des de l'inici dels símptomes si es selecciona als pacients amb tècniques d'imatge avançada (com la RM o la TC de perfusió) (32,33). Aquestes tècniques permeten distingir entre el volum de teixit amb un dany isquèmic irreversible (nucli o "core") i aquell teixit amb una hipoperfusió potencialment reversible (penombra) amb la recanalització precoç. Els pacients són tributaris de TEV quan existeix una diferència significativa entre el volum de "core" i la penombra isquèmica, en aquests casos s'utilitza el concepte de l'anglès "mismatch". D'altra banda, s'han demostrat beneficis clínics en pacients amb oclusions a altres territoris vasculars, com l'artèria basilar (34) i, recentment, s'han detectat beneficis en el pronòstic inclús en els pacients amb signes d'isquèmia extensa (ASPECTS ≤ 5 punts o core ≥ 70 cc) (35).

Actualment, la indicació del TEV continua sent controvertida per als pacients amb IIA deguts a oclusions d'artèries distals o d'artèries de menor diàmetre, o en els casos de dèficits neurològics lleus (NIHSS 0-5) (36). No obstant, degut a que el TEV és una tècnica en constant evolució i amb

múltiples línies de recerca en actiu, en el futur s'espera que les seves indicacions continuïn ampliant-se per a arribar a un major nombre de pacients i millorar els seus resultats clínics.

En el nostre entorn, entre un 20-25% dels pacients que arriben com a codi ictus a Catalunya reben tractament de reperfusió amb TEV (28). Entre els motius per no administrar aquest tractament destaquen l'absència d'OGV, la clínica lleu o transitòria i la situació funcional prèvia (37).

1.3. La reperfusió clínicament ineficaç en el tractament endovascular

Tot i que el TEV ha estat una teràpia revolucionària en el camp de l'ictus, aproximadament la meitat dels pacients amb ictus per OGV tractats amb aquesta tècnica no recuperen la seva autonomia funcional. Concretament, el percentatge de pacients que obtenien una independència funcional als 90 dies de l'ictus (definida com a puntuacions 0-2 en l'escala de Rankin modificada -mRS-, explicada en detall a l'annex 2) fou de 46,0% a la metaanàlisi dels primers cinc assajos de TEV per IIA de menys de 6 hores (29) i de 45,9% en la metaanàlisi de TEV per IIA entre 6-24h d'evolució (38). Fora de l'àmbit dels assajos clínics aquesta proporció és encara menor. Segons les dades poblacionals del registre CICAT, el percentatge de pacients que obtenen la independència funcional a Catalunya disminueix fins al 30-35% (28).

Actualment, degut a una major expertesa tècnica per part de l'equip intervencionista i una milloria en els dispositius emprats, s'aconsegueix una recanalització exitosa en més del 80% dels pacients tractats amb TEV (28,29,38). Per avaluar el grau de recanalització s'empra habitualment l'escala *modified Treatment In Cerebral Infarction* (mTICI, en detall a l'annex 3) i es defineix com a exitosa quan s'aconsegueix una puntuació mTICI $\geq 2b$, que correspon a un ompliment del 50% o més del territori vascular irrigat per l'artèria prèviament oclosa en l'arteriografia. El resultat de l'escala mTICI guarda una relació molt estreta amb el pronòstic funcional dels pacients, presentant resultats clínics més favorables a major grau de recanalització (39). Tot i això, la manca de milloria clínica que presenten prop de la meitat dels pacients sotmesos a TEV apareix també en els casos en els que s'ha aconseguit una recanalització exitosa i, inclús, una recanalització total (mTICI = 3). De fet, la restauració del flux sanguini a l'àrea isquèmica en ocasions pot conduir a un dany secundari que no només condiciona una absència de milloria clínica, si no que pot provocar un deteriorament neurològic paradoxal (40,41). Entre els potencials mecanismes que poden provocar aquest fenomen, anomenat reperfusió clínicament

ineficaç o reperfusió fútil, destaquen els enumerats a la taula 1, que es descriuen a continuació (42,43).

Taula 1. Mecanismes implicats en la reperfusió clínicament ineficaç.

Mecanismes implicats en la reperfusió clínicament ineficaç	
1	Dany isquèmic previ a la recanalització
2	Fenomen de “no-reflow”
3	Dany per reperfusió: transformació hemorràgica, extravasació de contrast i edema cerebral
4	Complicacions del procediment
5	Maneig posterior al procediment i complicacions agudes

1.3.1. Dany isquèmic previ a la recanalització

Per una banda, una lesió que presenti un component extens d'isquèmia irreversible previ al tractament, és un dels factors més reconeguts per patir una reperfusió clínicament ineficaç. Tot i haver demostrat l'eficàcia de la TEV en pacients amb ASPECTS baix (≤ 5) o *core* extens ($>70\text{cc}$), l'impacte clínic en aquests casos és molt més modest. En concret, el NNT per obtenir una independència funcional ascendeix a 9 en els estudis d'ASPECTS baix, en comparació amb un NNT de 2,6 reportat en la primera metaanàlisi per pacients amb ASPECTS ≥ 6 (29,35).

D'altra banda, entre la primera neuroimatge realitzada als pacients amb un IIA -en la que s'avalua la viabilitat del parènquima cerebral- i el temps fins a la recanalització o la finalització del procediment endovascular, la cascada isquèmica continua en marxa i algunes de les àrees que inicialment es trobaven en risc d'isquèmia poden evolucionar a lesions irreversibles o àrees d'infart (42). Aquest fet és especialment notori en les persones amb una pobra circulació col·lateral, en les quals no s'aconsegueix mantenir una suficient perfusió cerebral en les àrees de penombra. És per tot això que una major durada del procediment i una pobra circulació col·lateral, són factors que condicionen un pitjor pronòstic funcional, tot i haver aconseguit la recanalització arterial (44,45).

1.3.2. Fenomen de “no-reflow”

Per comprendre aquest fenomen és cabdal distingir entre el concepte de recanalització i la reperfusió. La recanalització fa referència a la restauració del flux sanguini a nivell macrovasular, la podem avaluar visualment amb escales radiològiques com la mTICI. En canvi, la reperfusió del teixit cerebral, implica una restauració del flux sanguini al parènquima cerebral a nivell macro i microvascular. Tot i que hi ha una relació estreta entre els dos conceptes, en ocasions ens podem trobar en que, tot i obtenir radiològicament una recanalització completa, persisteix una alteració del flux a nivell de la microcirculació (46). És en aquests casos en els que parlem del fenomen de “no-reflow” i es tracta d’una de les causes més freqüents de reperfusió clínicament ineficaç. En estudis en els que s’ha avaluat mitjançant TC l’estat de la perfusió cerebral després d’aconseguir una recanalització endovascular s’ha detectat una hipoperfusió persistent en un 25% dels casos (47).

Fisiopatològicament, el fenomen de “no-reflow”, és degut a una combinació de processos relacionats amb la cascada isquèmica, entre els que destaquen: les oclusions microvasculars (per fragments embòlics procedents de l’oclusió principal o per l’activació plaquetària als capil·lars provocant una trombosi in situ), la disfunció en el control del to vascular que condueix a una vasoconstricció i/o l’estancament de neutròfils a la xarxa capil·lar (46,47). Aquest concepte ha motivat dur a terme assajos clínics en els que s’administra trombolisi intra-arterial durant el TEV, els quals han presentat resultats prometedors (48,49).

1.3.3. Dany per reperfusió: transformació hemorràgica, extravasació de contrast i edema cerebral

El concepte de dany per reperfusió fa referència a la lesió tissular que es pot provocar de forma paradoxal quan es restaura la circulació a un teixit que ja ha patit canvis per isquèmia. És un fenomen que prèviament s’havia descrit de forma consistent en altres teixits (especialment el miocardi) o en models animals d’ictus, i que en els darrers anys ha guanyat rellevància i s’ha evidenciat també en els pacients amb IIA sotmesos a teràpies de reperfusió. Tot i que la seva freqüència varia, en part perquè s’han emprat diferents tècniques per avaluar-ho, sembla ser un fenomen comú que podria aparèixer, en major o menor grau, en més del 40% dels pacients. S’ha associat de forma independent a un pitjor pronòstic funcional fins i tot en els pacients que aconsegueixen una recanalització exitosa (40–42,50).

Els mecanismes fisiopatològics que poden conduir a un dany per la reperfusió d'un teixit amb isquèmia són múltiples, complexos i no del tot identificats. Entre ells destaquen una combinació entre la disrupció de la BHE en la unió neuro-vascular i la tumefacció dels astròcits i les cèl·lules endotelials, que acaben provocant fenòmens d'inflamació i estrès oxidatiu. S'han descrit tres fases en aquest procés (41,50,51):

- Fase 1: es caracteritza per una hiperèmia que provoca edema citotòxic i condueix a un augment de la permeabilitat de la BHE, causant consegüentment una pèrdua en l'autoregulació cerebral.
- Fase 2: predomina la hipoperfusió per oclusió microvascular, secundària a la tumefacció de cèl·lules endotelials i l'activació plaquetària. Aquests mecanismes desencadenen l'alliberació de mediadors inflamatoris.
- Fase 3: es tracta d'una etapa bifàsica. La primera succeeix entre les 3-8 hores des de la reperfusió i es caracteritza per un augment de la resposta inflamatòria junt a estrès oxidatiu, provocant degradació enzimàtica de la matriu extracel·lular. La segona es desenvolupa entre les 18-96 hores des de la reperfusió i es caracteritza per l'edema vasogènic i l'angiogènesi, amb el pas de macromolècules des de l'espai intracel·lular a l'extracel·lular.

El resultat dels mecanismes de totes tres fases condueixen a la ruptura de la BHE que provoca un augment de la seva permeabilitat. Segons el grau d'afectació d'aquesta, es pot desencadenar el pas de components de menor mida (com l'aigua, podent provocar un augment de l'edema cerebral, o l'extravasació de contrast iodat) o de major mida (com els eritròcits i altres components de la sang, conduint a la TH de l'infart cerebral).

A la Figura 5 es troben resumits els mecanismes fisiopatològics implicats en el dany per reperfusió.

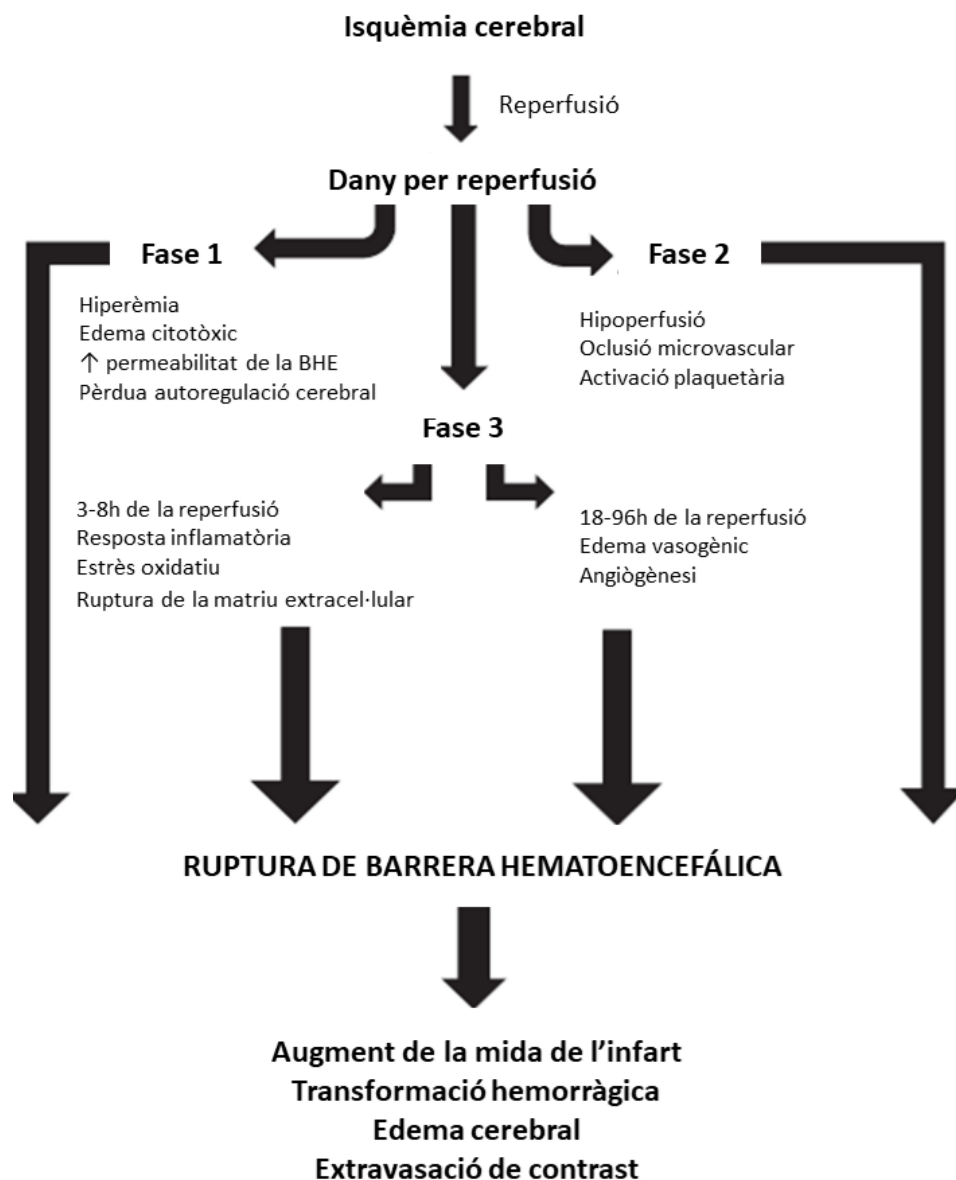


Figura 5. Esquema dels mecanismes fisiopatològics implicats en el dany de reperfusió. Adaptació de: Reperfusion injury in acute ischemic stroke: Tackling the irony of revascularization, Sauson Soldozy, Clinical Neurology and Neurosurgery 2023(50).

Totes aquestes entitats derivades del dany per reperfusió han estat associades de forma independent a un pitjor pronòstic funcional en els pacients amb IIA. Pel que fa a l'augment en la mida de l'infart, en un estudi de pacients tractats amb TEV en el que es realitzaven imatges de perfusió seriades en tres temps (basal, immediatament després de la TEV i a les 24 hores), es va analitzar la relació entre la hipoperfusió i el volum d'infart (40). Zhou i col·laboradors, no només van corroborar que existeix un creixement de l'infart en les primeres 24 hores després del procediment, si no que van demostrar que el grau de creixement s'associava a un pitjor pronòstic funcional de forma independent.

Pel que fa a l'extravasació de contrast, en ocasions és un fenomen difícil de distingir de la TH ja que presenta un comportament radiològic similar en les proves d'imatge convencionals, com la TC. Habitualment per diferenciar-les s'utilitzen tècniques específiques com la TC amb energia dual o algunes seqüències de la RM ("*gradient echo*" o difusió) i, fins i tot, es pot distingir segons la seva evolució temporal en la TC simple (52). Es tracta d'una troballa freqüent, que pot aparèixer en aproximadament un terç dels pacients sotmesos a TEV. Encara que habitualment se li atribueix un paper relativament indolent, s'ha descrit que presentar-ho podria duplicar les probabilitats de tenir un mal pronòstic funcional als tres mesos i s'ha associat amb un augment del risc de patir una TH, però no ha mostrat relació amb la mortalitat (53,54).

L'impacte en el pronòstic de l'edema cerebral i la transformació hemorràgica són objecte específic d'estudi de l'actual tesi, pel que es desenvoluparan de forma més detallada en els següents apartats.

1.3.4. Complicacions del procediment

Les complicacions periprocedimentals, intra o extracranials, són també causa de deteriorament neurològic i de reperfusió clínicament ineficaç. Aquestes poden estar relacionades amb el propi procediment (Taula 2) o amb les mesures que s'han de prendre per a dur-lo a terme, com el mètode anestèsic emprat.

Entre els factors que poden influir en les complicacions del procediment endovascular, cal destacar el paper del tipus de dispositiu emprat i el nombre de passades realitzades. De fet, un dels principals motius pels que es creu que els estudis previs de TEV per l'IIA no van demostrar beneficis clínics va ser per l'ús de dispositius menys avançats i per una menor experiència en la tècnica per part dels equips intervencionistes (59). Actualment, el dispositius de nova generació són més segurs i permeten combinar diferents tècniques per millorar l'eficàcia, augmentar la probabilitat de recanalitzar amb la primera passada ("*first pass effect*") i reduir la durada dels procediments, sense augmentar el dany endotelial (60,61). En relació a aquest darrer aspecte, és sabut que cada nou intent per extreure el trombe (o passada) provoca un nou dany endotelial i s'ha associat de forma consistent a un augment en la probabilitat de patir una TH. A més, per cada intent de recanalització disminueix la probabilitat de recanalització exitosa en aproximadament un 30% i sembla ser que més enllà de la tercera passada, realitzar-ne de noves no augmenta la probabilitat d'aconseguir un bon pronòstic (62,63).

Taula 2. Complicacions derivades del procediment endovascular (29,55–58).

Complicacions relacionades amb els accessos arterials més freqüents	
Accés femoral (4,6% de complicacions)	Hematoma inguinal
	Pseudoaneurisma i fístula arterio-venosa
	Oclusió de l'artèria femoral (trombòtica o per dissecció arterial)
	Hemorràgia retroperitoneal
	Neuropatia femoral
	Infeccions
Accés radial (1,7% de complicacions)	Vasoespasme radial
	Perforació de l'artèria radial
	Oclusió de l'artèria radial
	Hematoma radial
	Pseudoaneurisma radial
	Síndrome compartimental
	Infeccions
Complicacions relacionades amb el tractament endovascular	
3 -23,0%	Vasoespasme
1,7%	Perforació arterial intracerebral
1,5%	Dissecció arterial
5,2%	Embolisme distal
0,8%	Fístula caròtido-cavernosa
1 - 8,6%	Trombosi intra-stent

1.3.5. Maneig posterior al procediment i complicacions agudes

Després del TEV cal garantir un maneig coordinat del pacient per part d'un equip multidisciplinari, en el que s'apliquin un conjunt de cures destinades a mantenir l'homeòstasi, garantir una adequada perfusió cerebral i monitoritzar l'estat neurològic del pacient. L'objectiu d'aquestes mesures radica en identificar de forma precoç i prevenir les complicacions més habituals, tant les associades al mateix dany neurològic, com les crisis epilèptiques, o les

associades a altres condicions sistèmiques, com per exemple les infeccions (que són una de les principals causes de mortalitat en els pacients amb un IIA).

Per a un pacient que ha patit un IIA, ingressar a una Unitat d'Ictus on es garanteixen aquestes mesures, té un impacte en el seu pronòstic funcional i vital. De fet, segons una metaanàlisi de la *Cochrane Library*, per cada 100 pacients que ingressen a una Unitat d'Ictus s'ha estimat una diferència absoluta de dos supervivents i de sis pacients que aconseguixen una independència funcional (64). Tot i això, encara existeixen alguns aspectes dins del paquet de mesures en el maneig post-ictus que resulten controvertides, com per exemple quin és l'òptim control de la pressió arterial amb el que garantir una adequada perfusió cerebral evitant un augment en el risc de patir una TH (65).

1.4. Transformació hemorràgica cerebral: diagnòstic, classificació i paper pronòstic

La TH cerebral és una de les complicacions més temudes de l'IIA pel seu conegut impacte pronòstic, especialment quan aquesta s'associa a un deteriorament neurològic. Una TH es pot definir com l'extravasació de sang al parènquima cerebral que ha patit isquèmia, encara que també pot aparèixer en territoris distants a la zona de l'infart. Fisiopatològicament, pot ser el resultat de la ruptura de la BHE per la progressió natural de la mateixa isquèmia, però també guarda una estreta relació amb la reperfusió del teixit cerebral i les complicacions que es poden derivar dels tractaments aplicats, pel que és més freqüent que aparegui en pacients sotmesos a TIV o TEV (66,67).

La freqüència de TH en pacients amb IIA per OGV avaluada amb neuroimatge es troba al voltant del 20%, encara que pot augmentar fins al 30-40% en els pacients sotmesos a TEV (66–70). Tot i això, en estudis de necròpsia on s'ha avaluat la presència de TH en pacients amb IIA mitjançant anatomia-patològica, s'ha detectat que aquesta es pot trobar, en major o menor mesura, en gairebé el 50% dels casos (66).

La presència d'extravasació sanguínia al parènquima cerebral provoca dany cerebral mediat per diversos factors interrelacionats, entre els que destaquen: la compressió mecànica directa per l'hemorràgia i/o l'edema peri-hemorràgia, la disrupció de xarxes cerebrals i la toxicitat derivada de la degradació dels productes sanguinis (66,71). Tots aquests mecanismes condueixen a un augment de l'estrès oxidatiu i la inflamació en l'àrea isquèmica, conduint finalment a una major

destrucció tissular, un possible creixement de l'infart i un augment de la pressió intracranial; condicionant així un pitjor pronòstic funcional i vital dels pacients.

1.4.1. Classificació de les transformacions hemorràgiques

Tot i que existeixen diferents escales per classificar la TH segons el seu aspecte radiològic, la majoria distingeixen dues categories principals: l'infart hemorràgic (*hemorrhagic infarction*, HI) i l'hemorràgia parenquimatosa (*parenchymal hemorrhage*, PH), que suposa la forma més greu de TH. La classificació descrita en els assajos de TIV a finals dels anys 90 per la *European Cooperative Stroke Study* (ECASS) II/III (72,73) ha estat una de les més emprades històricament, també en els estudis de TEV. Aquesta escala classifica les categories HI i PH en dos subtipus (HI-1 i HI-2, PH-1 i PH-2), segons la morfologia i densitat del contingut hemàtic i l'efecte de massa que provoquen (Figura 6, Taula 3).

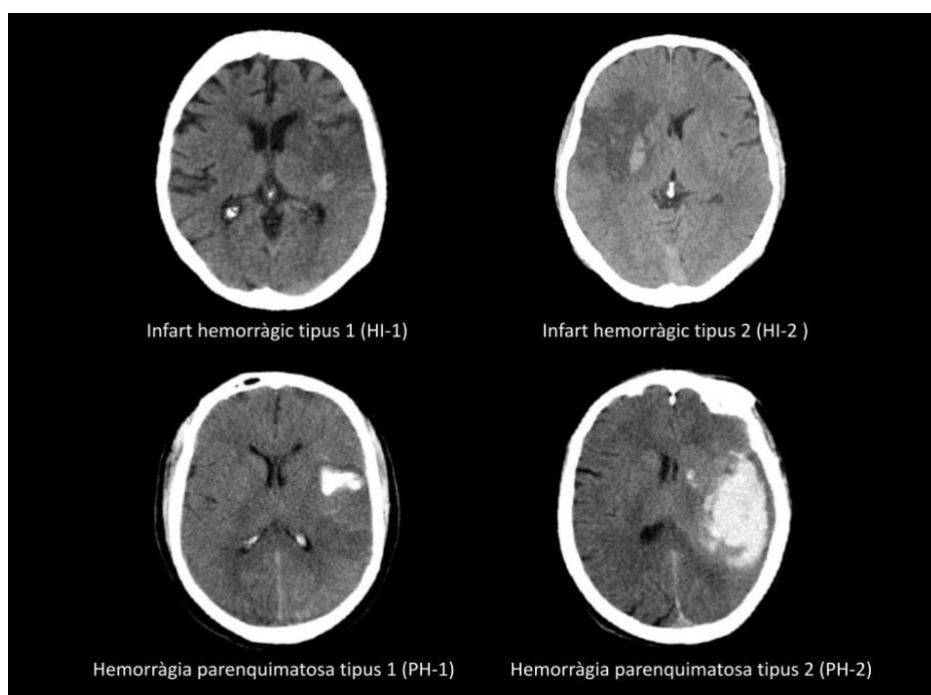


Figura 6. Subtipus radiològics de transformació hemorràgica segons la classificació de la *European Cooperative Stroke Study* (ECASS) II/III.

Posteriorment, s'han proposat altres classificacions que afegeixen noves categories radiològiques per tal d'incloure les formes de TH no classificables prèviament (com per exemple l'hemorràgia subaracnoïdal). Al 2015, es va proposar la classificació de Heidelberg (*Heidelberg Bleeding Classification*) (74) en la que s'afegeix una nova categoria per a aquelles hemorràgies

cerebrals fora del teixit infartat (o hemorràgies remotes) i les hemorràgies intracranials extracerebrals (Taula 3). La classificació de Heidelberg ha permès classificar gairebé la totalitat de les TH, en comparació a la d'ECASS II/III en la que aproximadament un terç de les TH resultaven inclassificables (69).

Taula 3. Classificació radiològica de la transformació hemorràgica segons la European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II/III i la classificació de Heidelberg

Classificació ECASS II/III		
Tipus		Descripció
HI-1		Infart hemorràgic tipus 1: hiperdensitats petequials puntiformes a l'àrea de l'infart, sense efecte de massa
HI-2		Infart hemorràgic tipus 2: hiperdensitats petequials confluents a l'àrea de l'infart, sense efecte de massa
PH-1		Hemorràgia parenquimatosa tipus 1: hematoma homogeni que ocupa $\leq 30\%$ de l'infart, amb lleu efecte de massa
PH-2		Hemorràgia parenquimatosa tipus 2: hematoma homogeni que ocupa $>30\%$ de l'infart, amb efecte de massa significatiu
Classificació de Heidelberg		
Classe	Tipus	Descripció
1		Transformació hemorràgica del teixit cerebral infartat
1a	HI-1	Petites petèquies disperses, sense efecte de massa
1b	HI-2	Petèquies confluents, sense efecte de massa
1c	PH-1	Hematoma que ocupa $<30\%$ de l'infart, sense efecte de massa substancial
2		Hematoma intracerebral en el teixit cerebral infartat
	PH-2	Hematoma que ocupa $\geq 30\%$ de l'infart, amb efecte de massa evident
3		Hemorràgia intracerebral fora del teixit cerebral infartat o hemorràgia intracranial-extracerebral
3a		Hematoma parenquimatos remot al teixit cerebral infartat
3b		Hemorràgia intraventricular
3c		Hemorràgia subaracnoïdal
3d		Hemorràgia subdural

A banda de la classificació basada en l'aspecte radiològic de les TH, aquestes es poden diferenciar segons la seva repercussió clínica. Parlem de TH simptomàtica en els casos en els que una TH s'associa a un deteriorament neurològic. La TH simptomàtica ha estat una de les variables de seguretat més emprades en els assajos sobre tractaments de reperfusió en l'IIA i

suposa una de les principals eines de monitorització i auditoria dels tractaments de l'íctus en la pràctica clínica habitual.

Degut a que els pacients amb IIA poden presentar altres condicions que condueixen a un deteriorament neurològic (crisis epilèptiques, efecte de massa de l'infart, infeccions intercurrents,...), s'han establert diferents definicions per classificar una TH com a simptomàtica. En elles s'utilitzen criteris més o menys laxes per definir el deteriorament neurològic, s'inclouen diferents finestres temporals i s'exclouen els subtipus radiològics més lleus. Les definicions de TH simptomàtica més comunament emprades són les següents:

- NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*): qualsevol tipus de TH no present en neuroimatges prèvies amb un deteriorament neurològic temporalment associat (20).
- ECASS III: qualsevol tipus d'hemorràgia cerebral (HI o PH) en els primers set dies, que provoca un augment ≥ 4 punts en l'escala NIHSS (respecte la puntuació basal o la puntuació més baixa en les primeres 24 hores) o bé que condueixi a la mort. La TH es considera la principal causa de deteriorament neurològic (75).
- SITS-MOST (*Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study*): TH del tipus PH-2 (en l'àrea de l'infart o remota) a la neuroimatge realitzada entre les 22-36 hores del tractament amb un deteriorament neurològic que provoqui un augment ≥ 4 punts en l'escala NIHSS (respecte la puntuació basal o la puntuació més baixa en les primeres 24 hores) o bé que condueixi a la mort (76).
- IST-3 (*International Stroke Trial-3*): TH intracranial "significativa", junt a un empitjorament important dels dèficits previs o l'aparició de noves síndromes clíniques en els primers set dies (77).
- Heidelberg: qualsevol hemorràgia intracranial en les primeres 48 hores després del procediment i associada amb un augment ≥ 4 punts en l'escala NIHSS (respecte la puntuació immediatament prèvia a l'empitjorament) o un augment ≥ 2 punts en una sola categoria de l'escala NIHSS o que condueixi a intubació, hemicraniectomia, col·locació d'un drenatge ventricular extern o intervencions quirúrgiques/mèdiques majors o que no existeixi una explicació alternativa del deteriorament (74).

Amb tot això, la freqüència reportada de TH simptomàtica varia segons les definicions emprades, sent més elevades amb la definició del NINDS (que resulta molt inclusiva, pel que

detecta pacients amb empitjoraments que poden no ser atribuïbles a la TH), i menors amb SITS-MOST (que combina criteris clínics i radiològics més acotats). En general, la taxa de TH simptomàtica en pacients amb IIA tractats amb TEV en la població catalana es troba al voltant del 4-5%, sent més elevada en els pacients amb IIA de circulació anterior, en aquells amb puntuacions ASPECTS més baixes o en els que presenten oclusions de vasos més distals (28).

Pel que fa a la freqüència de TH en funció de la categoria radiològica, les formes més freqüents són sovint les menys severes (de totes les TH, el 45,3% són HI-1 i el 31,5% són HI-2). En canvi, les formes més greus, categoritzades com a PH-2, solen representar menys del 5% de totes les TH. Per altra banda, existeix també una relació jeràrquica entre les categories radiològiques i la seva repercussió clínica, sent més habitual presentar un deteriorament neurològic en les formes més greus de TH. En concret, seguint la definició de l'ECASS III per a TH simptomàtica, s'ha reportat que el 50% de les PH-1 i el 33% de les PH-2 compleixen criteris de TH simptomàtica; en contraposició amb un 13,2% de les HI-2 i un 3,6% de les HI-1 (68).

1.4.2. Factors associats a partir una transformació hemorràgica després del TEV

S'han descrit una gran quantitat de factors associats amb un augment en el risc de patir una TH. Alguns d'ells són potencialment modificables, pel que podrien tenir valor en el maneig terapèutic; d'altres no modificables podrien tenir utilitat com a predictors de TH. La majoria d'ells són comuns per als subtipus radiològics de TH i per TH simptomàtiques o asimptomàtiques, posant de manifest un mecanisme fisiopatològic comú. En concret, en els pacients amb IIA tractats amb TEV destaquen els següents factors de risc (67,78–82):

- Factors clínics: major edat, antecedents de fibril·lació auricular, tractament anticoagulant previ, puntuacions NIHSS més elevades, pressió arterial més elevada, variabilitat en la pressió arterial, entre d'altres.
- Factors mètrics: com un major temps d'evolució fins al procediment o un major temps fins a la recanalització.
- Factors radiològics o procedimentals: menor puntuació a l'escala ASPECTS, major volum de *core* a la TC de perfusió o a la RM cerebral, menor circulació col·lateral, major mida

de l'infart, major nombre de passades, ús de dispositius de TEV més agressius o revascularització incompleta.

- Factors de laboratori: glucèmia elevada, plaquetopènia, major ràtio neutròfils/limfòcits, entre d'altres.
- Factors genètics: per exemple, certs polimorfismes en el factor XIII o el factor XII de la coagulació.

A banda, s'han dissenyat escales predictores de TH després dels tractaments de reperfusió que combinen alguns dels factors prèviament esmenats, encara que la capacitat discriminativa és en general pobre i no s'acostumen a emprar en la pràctica habitual (83). Destaquen els següents exemples:

- SPAN-100 (*Stroke Prognostication using Age and NIHSS*) (84): dissenyada per predir el risc de TH després de TIV. És senzilla i pràctica ja que utilitza únicament dos variables (edat i puntuació NIHSS) i determinada un major risc de TH quan la suma de les dues és igual o major a 100. Per contraposició, té una especificitat baixa.
- SITS-SICH (*Safe Implementation of Treatment in Stroke - Symptomatic IntraCerebral Haemorrhage*) (85): dissenyada inicialment per predir el risc de TH simptomàtica després de TIV, però utilitzada posteriorment per a casos de TEV. L'escala inclou nou variables (antiagregació, NIHSS, hiperglucèmia, edat, pressió arterial sistòlica, pes, temps d'evolució i antecedents d'hipertensió), pel que resulta menys pràctica a l'hora d'aplicar-la.
- TAG (*TICI-ASPECTS-glucose*) (86): dissenyada per predir TH simptomàtica concretament en pacients sotmesos a TEV. Inclou només tres variables: mTICI, ASPECTS i glucèmia basal.

1.4.3. Impacte de la transformació hemorràgica en el pronòstic dels pacients amb ictus

El paper de la TH en el pronòstic vital i funcional dels pacients amb IIA ha estat àmpliament estudiat, especialment per a les formes simptomàtiques. Encara que existeix certa variabilitat deguda a les diferents definicions emprades per determinar que una TH és simptomàtica, aquesta s'ha relacionat de forma consistent i reiterada amb la probabilitat de tenir un pitjor pronòstic funcional i una major mortalitat (67,68,87). En concret, en un estudi de pacients a IIA de circulació anterior tractats amb TEV, es va reportar que els pacients amb TH simptomàtica

tenien una menor proporció d'autonomia funcional (mRS 0-2: 6.5% vs. 43.3%, $p < 0.001$) i una major mortalitat als 90 dies (54.8% vs. 25.4%, $p < 0.001$) (71,87). Per aquests motius, la TH simptomàtica és una de les variables de seguretat més rellevants en els assajos clínics d'IIA.

En contraposició amb la TH simptomàtica, existeix certa controvèrsia en la influència que poden tenir en el pronòstic les formes asimptomàtiques, especialment per als subtipus radiològics menys greus (categories HI-1 i HI-2). Darrerament, s'han publicat estudis en els que s'ha reportat que les formes asimptomàtiques d'hemorràgia parenquimatosa (PH-1 i PH-2) semblen associar-se també amb un pitjor pronòstic funcional a mig termini, però no amb l'augment de la mortalitat (71,88). Per aquest motiu és rellevant conèixer les implicacions pronòstiques de les TH que no s'associen amb un deteriorament neurològic i el seu potencial paper com a marcador de seguretat en el TEV.

1.5. Edema cerebral: eines diagnòstiques i paper pronòstic

L'edema cerebral consisteix en l'acumulació anormal de líquid al parènquima cerebral, intra o extracel·lular. En casos greus condueix a un augment de l'efecte de massa, a la compressió i el desplaçament d'estructures encefàliques i a l'augment de la pressió intracranial; pel que augmenta el risc de deteriorament neurològic i pot suposar un risc vital pels pacients. Es tracta d'un procés dinàmic que forma part de la història natural d'un infart cerebral i que, tot i que existeix controvèrsia, pot veure's agreujat amb els tractaments de reperfusió (89).

A nivell fisiopatològic, com a resultat directe de la isquèmia i de la disfunció de les bombes d'intercanvi iònic de les membranes cel·lulars, apareix en primer lloc l'edema citotòxic per entrada de sodi i aigua a l'espai intracel·lular. Aquesta fase comença poc després de l'inici de la isquèmia i evoluciona en els següents minuts o hores. En segon lloc, apareix l'edema iònic com a conseqüència del gradient generat entre el plasma i l'espai extracel·lular, que ha patit una depleció dels soluts que han entrat a les cèl·lules. Per últim, en les següents hores o dies i, a mesura que s'afegeix la disrupció de la BHE, es produeix l'edema vasogènic per extravasació de proteïnes plasmàtiques i aigua a l'espai extracel·lular, així com l'activació de mediadors de la inflamació i augment de l'estrès oxidatiu. Encara que resulta variable entre individus, el pic màxim de l'edema acostuma a arribar entre el segon i cinquè dia després de l'íctus (89).

Els factors associats a presentar major edema cerebral després de la TEV guarden relació amb els factors de risc esmentats per la TH, posant de manifest certes similituds en el seu mecanisme fisiopatològic basat en la ruptura de BHE. Destaquen: major puntuació a NIHSS, menor puntuació ASPECTS, pitjor circulació col·lateral, hiperglucèmia, major temps d'evolució fins a la TEV, major durada del procediment, recanalització incompleta o major volum de l'infart, entre d'altres (81,89–91).

1.5.1. Eines diagnòstiques per avaluar l'edema cerebral

La neuroimatge és fonamental pel diagnòstic de l'edema cerebral; aquest es pot detectar tant per TC com per RM cerebral. La mesura més emprada tradicionalment per avaluar la presència i la gravetat de l'edema és el desplaçament de la línia mitjana. Consisteix en valorar el grau de desplaçament del septum pellucidum respecte a la línia mitjana cerebral, habitualment en un pla axial. Permet un diagnòstic dicotòmic (desplaçament present o absent, habitualment posant el punt de tall en els 5mm) però també quantitatiu, a través de la quantificació dels mil·límetres de desplaçament. És un mètode senzill que s'utilitza freqüentment en la pràctica habitual i la recerca. S'ha relacionat amb variables clíniques, com el deteriorament neurològic o el pronòstic funcional. Tot i això, resulta poc sensible en els casos d'edema lleu a moderat o quan l'edema es localitza en zones distants a la línia mitjana (com el lòbul temporal). A més, el desplaçament de línia mitjana apareix en fases més avançades de la formació de l'edema, pel que no és possible realitzar un diagnòstic precoç a través d'aquesta tècnica (91–93).

A banda del desplaçament de línia mitjana, recentment han sorgit noves tècniques d'imatge que permeten avaluar i quantificar l'edema cerebral d'una forma precoç i precisa mitjançant la TC cranial. En general, es poden dividir en les que es basen en mètodes densitomètrics i les basades en mètodes volumètrics (que poden avaluar el mateix parènquima o bé el desplaçament del líquid cefalorraquidi -LCR- provocat per l'edema) (91).

El mètode densitomètric més habitualment emprat en TC és el *Net Water Uptake* (NWU). Consisteix en avaluar la caiguda de la densitat (unitats Hounsfield) en l'àrea isquèmica respecte al teixit sa de la mateixa àrea a l'hemisferi contralateral. A major hipodensitat s'estima que hi ha més contingut d'aigua i, per tant, major edema. Es pot emprar en fases precoces, fins i tot directament en la TC basal prèvia als tractaments de reperfusió, per detectar l'edema associat a

la isquèmia incipient. S'ha correlacionat amb marcadors clínics com l'edema cerebral maligne o el pronòstic funcional (94–96).

Entre els mètodes volumètrics destaquen:

- Volum de l'infart. Es pot realitzar de forma manual o automatitzada. La limitació de la tècnica recau en que delimitar l'àrea infartada a través de la TC pot ser complicat en les fases inicials de l'ictus. S'han emprat també mesures semi-quantitatives relacionades amb el volum de l'infart per fer una gradació de l'edema (grau 1 = $\leq 1/3$ de l'hemisferi, grau 2 = $> 1/3$ de l'hemisferi sense desplaçament de línia mitjana, grau 3 = edema amb desplaçament de línia mitjana) (97).
- Variació de LCR (Δ LCR). Es basa en la quantificació del volum de LCR en la TC basal i en la TC de control. En els casos en que apareix major edema cerebral, l'efecte de massa provoca el col·lapse dels solcs i/o dels ventricles, condicionant un desplaçament del LCR. La reducció del LCR entre les dues TCs (o Δ LCR) s'ha associat amb marcadors clàssics d'edema com el desplaçament de línia mitjana (98–100). Com a limitació a destacar, aquesta tècnica de moment no és útil per pacients amb ictus cerebel·losos o de tronc.
- Ràtio de LCR entre l'hemisferi afectat i el no-afectat. Es basa en el mateix principi que el Δ LCR, però en aquest cas s'analitza únicament el LCR en la TC de control i es compara un hemisferi respecte l'altre. L'hemisferi afectat presentarà major col·lapse de solcs i/o ventricles, pel que presentarà menor volum de LCR (99).

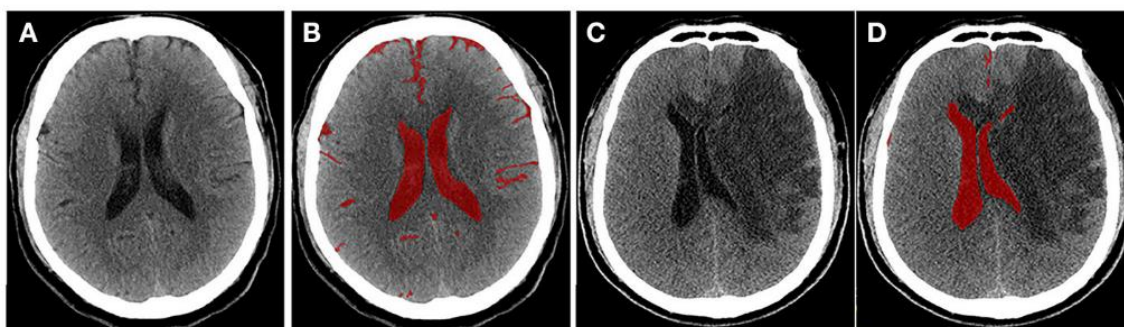


Figura 7. Canvis en la volumetria de líquid cefalorraquidi. TC basal (A) i TC de control a les 24 hores (C) després d'un ictus isquèmic. El LCR es troba ressaltat en vermell al TC basal (B) i al TC de control (D). Es detecta un descens en la quantitat de LCR entre la primera i la segona TC. Imatge de: Zhang et al. *Frontiers in Neurology* 2022 (91).

Tot i que la seva disponibilitat és menor, la RM permet avaluar l'edema cerebral de forma semblant a la TC cranial. A banda de calcular el desplaçament de línia mitjana, el volum de l'infart (amb millor resolució dels seus límits) o les variacions de LCR; la RM permet distingir l'edema citotòxic respecte el vasogènic o iònic pel seu comportament en les diferents seqüències. A més, existeixen tècniques específiques de RM per avaluar la gravetat de l'edema basades en la major hiperintensitat de l'edema en seqüències potenciades en T2, com la ràtio de intensitat entre l'àrea de l'infart i l'àrea equivalent contra lateral (similar al principi del NWU) (91). Per últim, en els darrers anys han sorgit noves eines per avaluar l'edema cerebral utilitzant algorismes d'intel·ligència artificial que combinen tècniques semblants a les prèvies i que resulten prometedores (91).

1.5.2. Impacte de l'edema cerebral en el pronòstic dels pacients amb ictus

La influència en el pronòstic de l'edema cerebral després d'un IIA ha estat ben definida per les formes més greus, especialment quan s'associen a un empitjorament clínic. En canvi, l'impacte de les formes més subtils i/o les que no generen un desplaçament significatiu de la línia mitjana, és menys conegut.

La forma més greu d'edema cerebral és l'infart cerebral maligne. Aquest es defineix com el deteriorament neurològic que apareix a conseqüència de l'edema i l'efecte de massa en infarts extensos que afecten a la majoria del territori de l'artèria cerebral mitjana. Apareix en un 2-8% dels IIA supratentorials i té un pic màxim entre el segon i tercer dia després de l'ictus (101). Degut a l'elevat risc d'herniació o hidrocefàlia per obstrucció del sistema ventricular, comporta una elevada mortalitat que pot arribar a ser del 80% si només s'apliquen mesures mèdiques (102).

Tot i el seu devastador pronòstic, la cirurgia descompressiva o hemicraniectomia no només ha demostrat reduir la mortalitat dels pacients amb infarts malignes (aOR 0,16; IC 95%: 0,10-0,24), si no que també augmenta les probabilitats d'obtenir un pronòstic favorable a l'any de seguiment (aOR 2,95; IC 95%: 1,55-5,60 per mRS 0-3), especialment si s'aplica en les primeres 48 hores (101).

Per acabar, el paper del tractament de reperfusió i, en concret el de la TEV, en el desenvolupament d'edema cerebral continua sent controvertit. Per una banda, en models

preclínics s'ha evidenciat un augment de l'edema secundari al dany de reperfusió (103,104). En canvi, estudis més recents han apuntat cap a un descens de l'edema després de la recanalització que podria ser un dels elements que participés amb la milloria pronòstica, amb l'excepció dels pacients amb “core” molt gran, que podrien patir un augment de l'edema després del TEV (97,105–107).

HIPÒTESIS

2. HIPÒTESIS

2.1. Hipòtesi principal

- Les diferents formes de dany de reperfusió, incloent la transformació hemorràgica asimptomàtica i/o l'edema cerebral precoç, després d'un ictus isquèmic agut tractat amb teràpies endovasculars, s'associen de forma independent a tenir un pitjor pronòstic.

2.2. Hipòtesis específiques

- Els pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb teràpies endovasculars que presenten una transformació hemorràgica asimptomàtica tindran un pitjor pronòstic funcional als tres mesos.
- Els pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb teràpies endovasculars que presenten major edema cerebral (mesurat a través del desplaçament de líquid cefalorraquidi a les 24 hores) tindran un pitjor pronòstic funcional als tres mesos.
- Existeixen factors de risc modificables per a patir una transformació hemorràgica asimptomàtica o per presentar major edema cerebral després de les teràpies endovasculars.

-
-

OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

3.1. Objectiu principal

- Investigar l'associació entre la transformació hemorràgica asimptomàtica i l'edema cerebral precoç en el pronòstic funcional als tres mesos de pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb teràpies endovasculars.

3.2. Objectius secundaris

- Investigar l'associació entre diferents variables (mètriques, clíniques, radiològiques, terapèutiques o hemodinàmiques) i l'aparició de transformació hemorràgica asimptomàtica i edema cerebral, en pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb teràpies endovasculars.
- Descriure la freqüència total i de cada subtipus radiològic de transformació hemorràgica asimptomàtica en una base poblacional de pacients amb ictus isquèmic de circulació anterior tractats amb teràpies endovasculars.

COMPENDI DE PUBLICACIONS

4. COMPENDI DE PUBLICACIONS

4.1. Article 1

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, et al. Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. Neurology. 2025.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

Guasch-Jiménez M, Ezcurra Díaz G, Lambea-Gil Á, Ramos-Pachón A, Martínez-Domeño A, Prats-Sanchez L, Fernández-Vidal JM, Toscano-Prat C, Martí-Fabregas J, Martínez-González JP, Fernandez-Cadenas I, Cardona P, Rodriguez-Villatoro N, Rodríguez Vázquez A, Gomis M, Xuclà-Ferrarons T, Rodriguez-Campello A, Cánovas D, Seró L, Purroy F, Salvat-Plana M, Abilleira S, Camps-Renom P; as the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (CICAT). Influence of Asymptomatic Hemorrhagic Transformation After Endovascular Treatment on Stroke Outcome: A Population-Based Study. *Neurology*. 2025 May 13;104(9):e213509. doi: 10.1212/WNL.0000000000213509. ISSN: 0028-3878.

4.2. Article 2

Guasch-Jiménez M, Dhar R, Kumar A, et al. Early automated cerebral edema assessment following endovascular therapy: impact on stroke outcome. J Neurointerv Surg. 2025.

Early automated cerebral edema assessment following endovascular therapy: impact on stroke outcome

Marina Guasch-Jiménez ^{1,2}, Rajat Dhar ³, Atul Kumar,³ Julien Cifarelli,³ Garbiñe Ezcurra-Díaz ^{1,4}, Álvaro Lambea-Gil ^{1,4}, Anna Ramos-Pachón,^{1,4} Alejandro Martínez-Domeño,^{1,4} Luis Prats-Sánchez,^{1,4} Daniel Guisado-Alonso,^{1,4} Israel Fernández-Cadenas,^{1,4} Ana Aguilera-Simón,^{1,4} Rebeca Marín,^{1,4} José Pablo Martínez-González,⁵ Joaquín Ortega-Quintanilla,⁶ Isabel Fernández-Pérez,⁷ Carla Avellaneda-Gómez,⁷ Jorge Rodríguez-Pardo,⁸ Elena de Celis,⁸ Francisco Moniche ⁹, María del Mar Freijo,¹⁰ Elisa Cortijo,¹¹ Santiago Trillo,¹² Pol Camps-Renom ^{1,4}, Joan Martí-Fàbregas ^{1,4}

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<https://doi.org/10.1136/jnis-2024-021641>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Pol Camps-Renom; pcamps@santpau.cat

PC-R and JM-F contributed equally.

Received 23 February 2024

Accepted 2 April 2024

Published Online First

18 April 2024

ABSTRACT

Background Cerebral edema (CED) is associated with poorer outcome in patients with acute ischemic stroke (AIS). The aim of the study was to investigate the factors contributing to greater early CED formation in patients with AIS who underwent endovascular therapy (EVT) and its association with functional outcome.

Methods We conducted a multicenter cohort study of patients with an anterior circulation AIS undergoing EVT. The volume of cerebrospinal fluid (CSF) was extracted from baseline and 24-hour follow-up CT using an automated algorithm. The severity of CED was quantified by the percentage reduction in CSF volume between CT scans (Δ CSF). The primary endpoint was a shift towards an unfavorable outcome, assessed by modified Rankin Scale (mRS) score at 3 months. Multivariable ordinal logistic regression analyses were performed. The Δ CSF threshold that predicted unfavorable outcome was selected using receiver operating characteristic curve analysis.

Results We analyzed 201 patients (mean age 72.7 years, 47.8% women) in whom CED was assessable for 85.6%. Higher systolic blood pressure during EVT and failure to achieve modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) 3 were found to be independent predictors of greater CED. Δ CSF was independently associated with the probability of a one-point worsening in the mRS score (common odds ratio (cOR) 1.05, 95% CI 1.03 to 1.08) after adjusting for age, baseline mRS, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and number of passes. Displacement of more than 25% of CSF was associated with an unfavorable outcome (OR 6.09, 95% CI 3.01 to 12.33) and mortality (OR 6.72, 95% CI 2.94 to 15.32).

Conclusions Early CED formation in patients undergoing EVT was affected by higher blood pressure and incomplete reperfusion. The extent of early CED, measured by automated Δ CSF, was associated with worse outcomes.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Cerebral edema (CED) is a dynamic process that starts minutes after an acute ischemic stroke and is associated with poorer outcomes. Novel automated biomarkers have emerged for early-stage edema quantification in stroke, yet their impact on functional outcomes remains unclear.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ The extent of early CED, assessed with automated cerebrospinal fluid (CSF) volumetry after 24 hours, was associated with worse outcomes in stroke patients who underwent endovascular therapy.
⇒ Early CED was found to be influenced by modifiable factors, such as higher blood pressure and incomplete recanalization.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ CSF volumetry emerges as a promising neuroimage marker to detect and quantify mild edema in early stroke stages, where current and future therapeutic options may be more effective.

INTRODUCTION

Endovascular therapy (EVT) is a highly effective treatment for patients with an acute ischemic stroke (AIS) due to a large-vessel occlusion (LVO).¹ However, half of these patients do not recover functional independence, even after successful recanalization.^{2,3} This is termed clinically ineffective reperfusion (CIR).⁴

Several mechanisms underlying CIR have been postulated, including: reperfusion injury (caused by different degrees of blood–brain barrier dysfunction that may occur after blood flow restoration), the no-reflow phenomenon (defined as a persistent microvascular hypoperfusion despite angiographic



© Author(s) (or their employer(s)) 2025. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ Group.

To cite: Guasch-Jiménez M, Dhar R, Kumar A, et al. *J NeuroIntervent Surg* 2025;**17**:354–359.

recanalization), hemorrhagic transformation, and procedural complications.^{5–8} Cerebral edema (CED) linked to both cerebral infarction and reperfusion injury may also contribute to CIR and it has been consistently associated with mortality and unfavorable functional outcome after AIS.^{9–10}

However, studies of CED after AIS have largely employed midline shift (MLS) as a crude biomarker, which may not detect or quantify the early and full spectrum of edema severities, thereby obscuring the full impact of CED in all patients who do not have MLS but do have visible brain swelling. More recently, imaging-based quantitative measurements have been developed to detect and predict cerebral edema after AIS.¹¹ For example, the automated measurement of the displacement of cerebrospinal fluid (CSF) from serial brain images has demonstrated a strong association with classic markers, such as MLS and malignant cerebral edema (MCE).^{12–14} Considering that CED is a dynamic process that starts minutes after brain ischemia,¹⁰ automated CSF volumetry could provide a precise and dynamic biomarker capable of measuring even small degrees of CED in the first 24 hours after stroke.

The aim of the current study was to investigate clinical factors that influence the severity of CED formation over the first 24 hours after stroke, measured through automated CSF volumetry, and its impact on functional outcome in patients with anterior circulation AIS who underwent EVT. We hypothesized that patients who develop more severe early CED after EVT would have higher odds of worse functional outcome.

METHODS

Study design

We conducted an observational, prospective, multicenter cohort study of patients with AIS and anterior circulation LVO. Patients were recruited between January 2020 and June 2022. The study was approved by the ethics committee of each participating center. Patients or their legal representatives gave written consent to participate.

Study population

Inclusion criteria were: (1) age ≥ 18 years old; (2) AIS secondary to LVO of the middle cerebral artery, segments M1 and M2, or terminal internal carotid artery, with or without extracranial occlusion or stenosis, as demonstrated by CT angiography; (3) arrival within the first 24 hours after stroke onset (including wake-up strokes); (4) previous modified Rankin Scale (mRS) score of 0 to 2; (5) treatment with EVT; and (6) written consent to participate signed by the patient or a legal representative.

Exclusion criteria were: (1) unavailable baseline CT or 24 $\pm$ 12 hours follow-up CT; (2) participation in a clinical trial; and (3) insufficient quality CTs (due to motion artifact, too thick axial slices, or any other technical constraints).

We collected the following variables: demographic, vascular risk factors, therapeutic data (including number of passes and final modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) score), workflow data, and stroke etiology (as classified by the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria¹⁵). Previous functional status and stroke severity were assessed at admission by certified neurologists using the mRS and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), respectively.

Baseline CT, CT angiography, and conventional angiography were evaluated by local neuroradiologists. Collateral circulation was automatically assessed using Brainomix Ltd. and classified in four categories (none, poor, good, or excellent collateral

circulation). Successful reperfusion was defined as mTICI score ≥ 2 b.

Blood pressure (BP) was measured non-invasively at admission, every 10 min during the EVT procedure, and hourly for the following 24 hours. We recorded mean systolic BP (SBP), maximum SBP, and SBP variability through coefficient of variation $\left(\frac{SBP \text{ standard deviation}}{\text{mean SBP}} \times 100 \right)$ for each period of time.

During the follow-up we collected the type of hemorrhagic transformation on follow-up CT and symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) as defined by the Heidelberg Bleeding Classification.¹⁶ mRS was assessed at 3 months of follow-up after a face-to-face interview by local investigators who were blinded to CED measurement.

CED analysis

CED was quantified by analyzing clinical head CT scans using an automated image analysis pipeline that incorporates CSF volumetry, as described previously.¹² In brief, CSF within the sulci and ventricles were segmented from head CT scans using a deep learning algorithm. Resulting CSF masks were manually reviewed to assess accuracy (see an example in figure 1). CED was quantitatively assessed by calculating the percentage reduction in CSF volume between baseline and follow-up CT at 24 $\pm$ 12 hours (Δ CSF). Those patients in whom CSF volume could not be measured due to poor scan quality, large amounts of contrast enhancement, or hemorrhagic transformation located in the subarachnoid or intraventricular spaces were excluded from Δ CSF analysis.

When possible, to assess the reproducibility of the chosen edema biomarker, two other CED measurements were tested. CSF ratio between the affected and the unaffected cerebral hemispheres (excluding patients with old strokes or ventricular asymmetry) and net water uptake (NWU) (excluding patients without visible infarction, with any hemorrhagic transformation, or contrast enhancement in the infarcted tissue) were collected as other CED biomarkers measured automatically, using the same approach as previously described,¹³ on follow-up CT.

Outcomes

The primary endpoint was a shift towards higher mRS score at 3 months of follow-up. The secondary outcome was unfavorable outcome (mRS 3–6) at 3 months of follow-up.

Statistical analysis

Continuous descriptive variables were reported as means and SD or medians and IQR if they were not normally distributed, as tested by the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were expressed as counts and percentages. To test the correlation between the three CED measurements we calculated the Spearman's correlation coefficient (ρ).

First, variables associated with Δ CSF were studied using linear regression analyses after log transformation of the dependent variable (Δ CSF) to approach normality. Then, multivariable linear regression analysis was performed using a stepwise backward regression modeling from an initial model including all the variables showing a trend towards significance ($p < 0.1$).

Second, for the primary outcome, ordinal regression analyses were performed to study variables associated with the mRS score at 3 months of follow-up. Then, multivariable ordinal regression analysis was performed also using a stepwise backward regression modeling as previously detailed. The common odds ratio (cOR) of worsening one point on the mRS score in the presence of a 1% increase of Δ CSF was calculated with its 95%

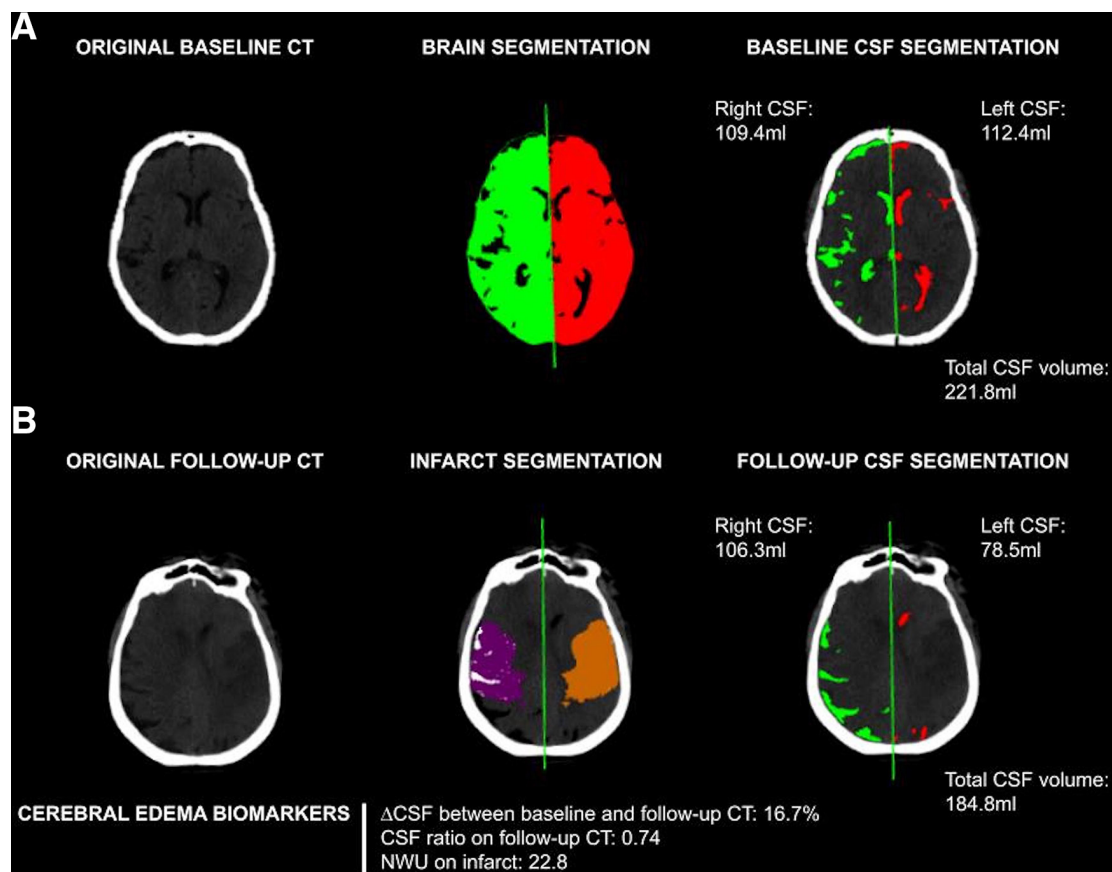


Figure 1 Edema cerebrospinal fluid segmentation and quantification in baseline CT (A) and follow-up CT (B). CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; NWU, net water uptake.

confidence interval (CI). To study the secondary outcome, functional outcome was dichotomized into favorable (mRS 0–2) or unfavorable (mRS 3–6). Univariable analyses were performed to study variables associated with unfavorable outcome, using the Student's *t*-test or the Wilcoxon rank sum test (when a nonparametric test was required) for continuous variables, and the χ^2 test for categorical variables. Then multivariable logistic regression analysis was performed to predict unfavorable functional outcome using the same approach as in the prior ordinal regression analysis.

A sensitivity analysis was performed excluding those patients with hemorrhagic transformation that could interfere with edema measurement through Δ CSF, such as hemorrhagic transformation causing significant mass effect (Heidelberg Bleeding Classification PH2) or hemorrhagic transformation with any degree of subarachnoid or intraventricular hemorrhage.

Finally, sensitivity/specificity analyses using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were performed to identify a Δ CSF threshold with a high >85% specificity for unfavorable outcome. A multivariable logistic regression analysis was then repeated to calculate the odds ratio (OR) of an unfavorable outcome with its 95% CI for the selected Δ CSF threshold.

Statistical significance for all the analyses was set at 0.05 (two-sided). All the analyses were performed using Stata v.17 (StataCorp, College Station, TX, USA).

RESULTS

We initially recruited 279 participants with an anterior circulation LVO AIS, of whom 201 underwent EVT, had imaging available, and were included in the current study (online

supplemental figure 1 flowchart). Mean age was 72.7 (SD 12.9) years and 96 (47.8%) of the participants were women. Median baseline NIHSS score was 17 (10–21) and 100 (49.8%) had an LVO in the M1 segment. Online supplemental table 1 shows the patients' baseline characteristics.

CED measurements were available for 167 (85.6%) patients using Δ CSF, for 155 (79.5%) using CSF ratio, and for 56 (28.7%) using NWU, as shown in the flowchart. The median Δ CSF was 19.1% (10.8–31.1%). CSF ratio and Δ CSF showed a very strong correlation with a Spearman's correlation coefficient ($\rho = -0.70$; $p < 0.001$). NWU showed a non-significant correlation with both CSF volumetry measurements, probably due to the limited number of patients with this measurement available.

Predictors of CED after EVT

Variables associated with greater Δ CSF in univariable analyses are detailed in online supplemental table 2. In the multivariable analysis, higher number of passes, higher mean SBP during EVT, and not achieving mTICI 3 reperfusion were found to be independent predictors of early CED measured by Δ CSF (table 1).

In the sensitivity analysis, we excluded 35 patients with hemorrhagic transformation that could interfere with edema measurement through Δ CSF. In the resulting model, not achieving mTICI 3 (β standardized -0.237) and higher mean SBP during EVT (β standardized 0.214) remained independently associated with CED.

Impact of edema on clinical outcome

The mRS score at 3 months of follow-up was available for 197 patients and the median mRS score was 3 (1–4).

Table 1 Multivariable linear regression analysis for predictors of cerebral edema

Parameter	β coefficient	95% CI	P value	β standardized
Number of passes	0.062	0.012 to 0.364	0.016	0.205
Mean SBP during EVT	0.006	0.002 to 0.011	0.008	0.215
mTICI 3	-0.272	-0.456 to -0.088	0.004	-0.245
*Adjusted for National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), collateral circulation, and EVT duration. CI, confidence interval; EVT, endovascular treatment; mTICI, modified Thrombolysis In Cerebral Infarction ; SBP, systolic blood pressure.				

Variables associated with mRS score in the univariable analysis are reported in online supplemental table 3. In the multivariable ordinal analysis, early CED using Δ CSF was independently associated with the probability of worsening one point on the mRS at 3 months of follow-up when measured through Δ CSF (cOR 1.05; 95% CI 1.03 to 1.09; $p < 0.001$) (table 2) and through CSF ratio (cOR 0.01; 95% CI 0.00 to 0.06; $p < 0.001$) (online supplemental table 4). This association of Δ CSF and outcome remained statistically significant in the sensitivity analysis model.

A favorable outcome, as defined in Methods, was observed in 87 (44.2%) participants, while the mortality rate was 19.8% ($n = 39$).

After repeating a multivariable analysis using binary logistic regression, the same variables (except for number of passes) were selected for the final model, being Δ CSF associated with a higher likelihood of unfavorable functional outcome (OR 1.10; 95% CI 1.14 to 1.95; $p < 0.001$) (online supplemental table 5).

A ROC curve analysis was performed to find a Δ CSF cut-off point for predicting unfavorable functional outcome. We found that a 25% change in the CSF volume between baseline CT scan and the 24-hour follow-up CT provided a specificity of 88% and a sensitivity of 55% for predicting unfavorable outcome. Multivariable logistic regression analysis showed that the 25% threshold of Δ CSF was independently associated with an unfavorable outcome (OR 6.09; 95% CI 3.01 to 12.33; $p < 0.001$) and with mortality (OR 6.72; 95% CI 2.94 to 15.32; $p < 0.001$). The distribution of the mRS score at 3 months of follow-up according to a Δ CSF $>$ or $\leq 25\%$ is illustrated in figure 2.

DISCUSSION

In this prospective multicenter study, we demonstrated that greater early CED severity was independently associated with

worse functional outcome in patients with an anterior circulation AIS who underwent EVT. Patients with a $> 25\%$ reduction in CSF volume on the 24-hour follow-up cranial CT showed a six-fold increased risk of presenting an unfavorable functional outcome. Our results are relevant in several ways.

First, we have confirmed the value of automated CSF volumetry measurement as an early prognostic marker in patients with AIS treated with EVT. CED is a dynamic process that starts minutes after ischemia onset and evolves over the following hours and days.^{10 17} Several neuroimaging markers have been used to assess CED, MLS being a classical biomarker that is frequently used in research and clinical practice.¹¹ However, MLS develops later in the course of edema and is not suitable in cases of mild or moderate CED.^{18 19} Instead, Δ CSF enables the detection of edema within the first 24 hours after AIS and can identify and quantify amounts of CED as small as a milliliter. As therapeutic options for MCE have given better results when applied in early stages,²⁰ early CED detection through CSF volumetry could emerge as a viable tool for identifying potential candidates for hemispherectomy or other future edema treatments.²¹

Recently, other quantitative CED biomarkers have been described.¹¹ Densitometric parameters based on brain infarcted tissue density (such as NWU)^{22 23} and volumetric edema measurements, which can be based on cerebral parenchyma (such as infarct volume) or in CSF volume displacement (such as Δ CSF, CSF ratio between infarcted and non-infarcted hemisphere, or CSF to intracranial volume ratio),^{12 14 24} can also detect CED as early as during the 24-hour follow-up neuroimaging. While these neuroimaging biomarkers have been linked to MCE, our study reveals that Δ CSF is also associated with functional outcome. Furthermore, although densitometric- and parenchymal-based volumetric biomarkers are also early edema markers, they may be inaccurate or non-usable in the presence of hemorrhagic transformation or contrast enhancement, which are common findings after EVT.²⁵ In our study, NWU was available in fewer than one-third of patients. Notwithstanding this observation, as previously described,²⁶ CSF-based volumetric parameters were applicable in a high proportion of the participants (85.6% with Δ CSF and 79.5% with CSF ratio). CSF ratio between cerebral hemispheres has the advantage that it can be measured using only the follow-up CT; but as it is not usable in cases of malacic lesions of any etiology or ventricular asymmetry, a considerable proportion of patients will not be evaluable using this marker. In this regard, Δ CSF is the most useful biomarker due to its accuracy and reproducibility after EVT.

Second, we have described baseline and intraprocedural variables associated with early CED in patients treated with EVT. Among the modifiable predictors of CED analyzed, an association of attenuated edema with successful recanalization was detected. In addition, we showed that the number of passes was associated with more CED. These results agree with prior investigations, enhancing the role of reperfusion injury due to blood-brain barrier damage associated with a higher number of passes, and the reduction of edema related to penumbra salvage volume in greater recanalization degrees.^{6 24 27-29} It is noteworthy that higher mean SBP during EVT was also found to be associated with higher odds of CED. Management of BP during and after EVT is a topic of ongoing research. Thus, the relationship between BP and CED is still not well defined and randomized clinical trials are still warranted to address BP goals during and after EVT in order to reduce CED and improve functional outcomes. Our work suggests that using volumetric edema endpoints, such as Δ CSF, might be preferable to simply applying MLS as the endpoint of such investigations.

Table 2 Multivariable ordinal regression analysis for predictors of an unfavorable outcome at 3 months of follow-up

Parameter	cOR	CI	P value
Δ CSF	1.05	1.03 to 1.08	< 0.001
Age	1.04	1.01 to 1.06	0.005
Baseline mRS score	1.90	1.37 to 2.63	< 0.001
NIHSS	1.13	1.07 to 1.18	< 0.001
Number of passes	1.22	1.02 to 1.46	0.027

*Constructed from an initial model including also sex, glycemia, Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), collateral circulation, modified Thrombolysis In Cerebral Infarction (mTICI) 3 and symptomatic intracranial hemorrhage, which were consecutively excluded in each iteration in a stepwise selection modeling approach. CI, confidence interval; cOR, common odds ratio; Δ CSF, percentage reduction in cerebrospinal fluid volume between CT scans ; mRS, modified Rankin Scale ; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

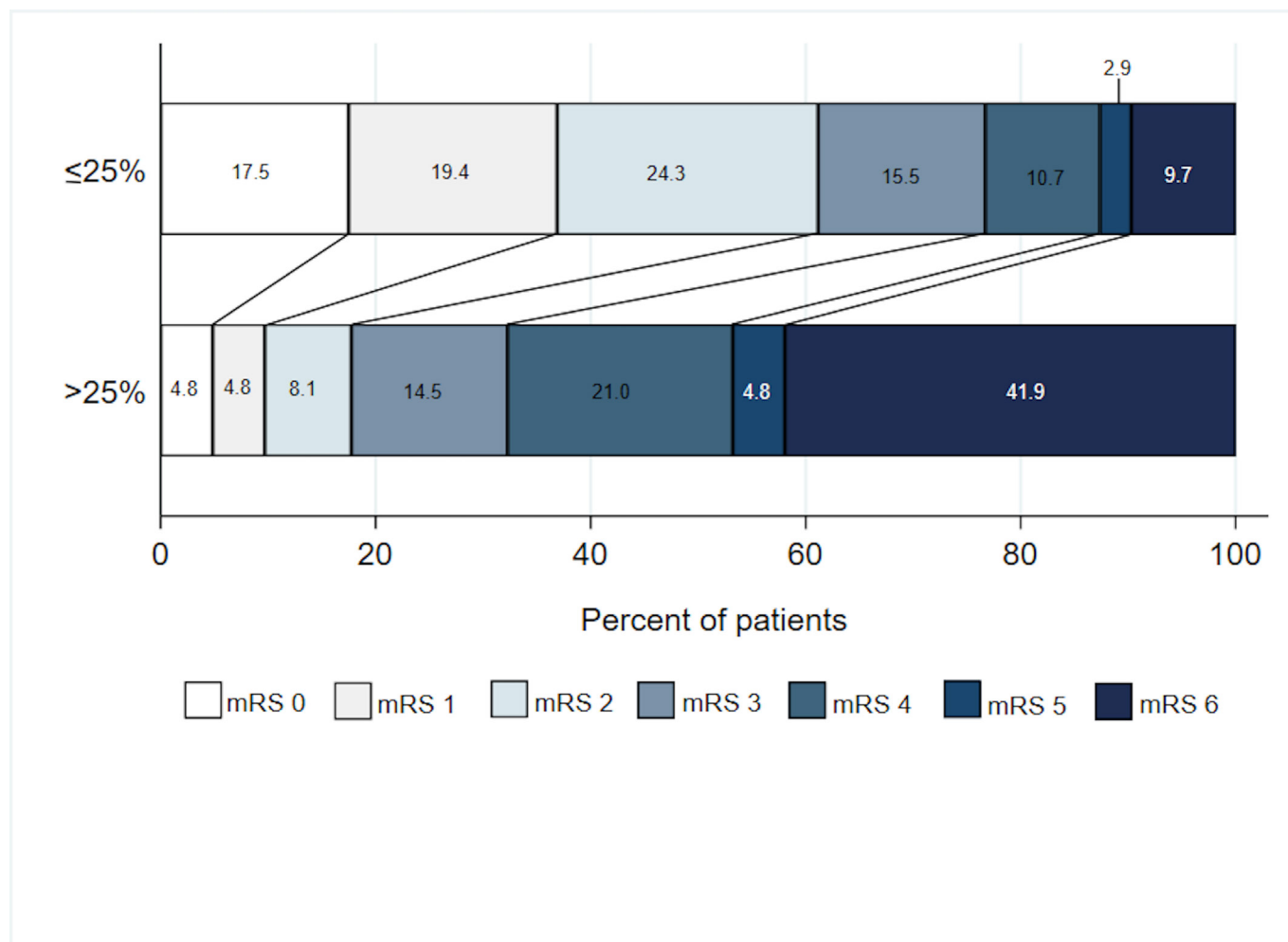


Figure 2 Distribution of the modified Rankin scale (mRS) score at 3 months of follow-up according to cerebral edema.

Finally, we have proposed a threshold of percentage of change in CSF volumetry that could be used in future studies and trials as an indirect marker of safety and efficacy after EVT and, perhaps be a suitable biomarker for early edema treatments consideration.

The main strength of the current study is its multicenter and prospective design, with a novel automated early CED measurement. However, the study has several limitations. First, although CSF volumetry has been shown to be an early and sensitive indicator of different degrees of edema, CSF segmentation is not a pure CED measure in patients who present with some subtypes of hemorrhagic transformation (such as PH2 or subarachnoid hemorrhage) or in infarct growth situations. In these cases, Δ CSF could be more accurately interpreted as a measure of mass effect. Although we did not record infarct volume to test its influence on Δ CSF, we did a sensitivity analysis excluding patients with any kind of hemorrhagic transformation that could interfere with the results and the association with outcome remained unchanged. Furthermore, to calculate Δ CSF at least two CT scans of an acceptable quality are needed (baseline and follow-up), which increases the rate of insufficient data being available. In contrast, other CED markers such as NWU or CSF ratio are applied directly on follow-up CT without comparison to baseline. Notwithstanding this, Δ CSF was the most applicable biomarker due to the high frequency of malacic lesions or hemorrhagic transformation in the EVT-treated AIS population. In addition, Δ CSF is not suitable for posterior fossa strokes. Finally, some

variables related to severe edema, such as the rate of MCE or hemispherectomies performed, were not reported in our sample.

CONCLUSIONS

The current study suggests that early CED measurement based on Δ CSF is associated with functional outcome in patients with AIS who undergo EVT. Δ CSF therefore appears to be a promising neuroimaging marker for the detection and quantification of mild CED in early stroke stages.

Author affiliations

- ¹Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain
- ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain
- ³Neurology, Washington University in St Louis School of Medicine, St Louis, Missouri, USA
- ⁴Stroke Unit, Institut de Recerca Sant Pau (IIB-SANT PAU), Barcelona, Spain
- ⁵Neurointerventional Radiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain
- ⁶Neurointerventional Radiology, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain
- ⁷Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain
- ⁸Neurology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain
- ⁹Neurology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain
- ¹⁰Neurology, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain
- ¹¹Neurology, Valladolid University Hospital, Valladolid, Spain
- ¹²Neurology, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

Contributors The study was conceived by MGJ, RD, PCR, and JMF. MGJ prepared the initial draft of the manuscript. MGJ, PCR, and JMF carried out the statistical analysis. RD, PCR, JMF, ARP, LP, AMD, GED, and ALG revised the manuscript. All authors participated in the data collection, analysis, and interpretation. MGJ, RD,

AK, JC, and JPMG did the image analysis. The final version of the manuscript was approved by all the authors. MGJ, PCR, and JMF are guarantors of the scientific integrity.

Funding Redes de Investigación Con Objetivos de Resultados en Salud (RICORS) RD21/0006/0006, FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional) and PI19/00859 grant, Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Science and Innovation (Government of Spain).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study involves human participants and was approved by Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IIBSP-COL-2019-64). Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available upon reasonable request. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

ORCID iDs

Marina Guasch-Jiménez <http://orcid.org/0000-0001-6024-8348>

Rajat Dhar <http://orcid.org/0000-0002-5167-5097>

Garbiñe Ezcurra-Díaz <http://orcid.org/0000-0002-9511-3117>

Álvaro Lambea-Gil <http://orcid.org/0000-0003-1785-9201>

Francisco Moniche <http://orcid.org/0000-0001-8613-2909>

Pol Camps-Renom <http://orcid.org/0000-0001-6587-6271>

Joan Martí-Fàbregas <http://orcid.org/0000-0001-9229-8649>

REFERENCES

- Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, *et al.* Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016;387:1723–31.
- Ghozy S, Kacimi SEO, Azzam AY, *et al.* Successful mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: revascularization grade and functional independence. *J Neurointerv Surg* 2022;14:779–82.
- Zaidat OO, Fifi JT, Nanda A, *et al.* Endovascular treatment of acute ischemic stroke with the penumbra system in routine practice: COMPLETE registry results. *Stroke* 2022;53:769–78.
- Nie X, Leng X, Miao Z, *et al.* Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2023;54:873–81.
- Khatri R, McKinney AM, Swenson B, *et al.* Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 2012;79:552–7.
- Zhou Y, He Y, Yan S, *et al.* Reperfusion injury is associated with poor outcome in patients with recanalization after thrombectomy. *Stroke* 2023;54:96–104.
- Ng FC, Churilov L, Yassi N, *et al.* Prevalence and significance of impaired microvascular tissue reperfusion despite macrovascular angiographic reperfusion (no-reflow). *Neurology* 2022;98:e790–801.
- Sperring CP, Savage WM, Argenziano MG, *et al.* No-reflow post-recanalization in acute ischemic stroke: mechanisms, measurements, and molecular markers. *Stroke* 2023;54:2472–80.
- Batthey TWK, Karki M, Singhal AB, *et al.* Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. *Stroke* 2014;45:3643–8.
- Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, *et al.* Cerebral edema associated with large hemispheric infarction. *Stroke* 2019;50:2619–25.
- Zhang X, Huang P, Zhang R. Evaluation and prediction of post-stroke cerebral edema based on neuroimaging. *Front Neurol* 2022;12.
- Dhar R, Chen Y, Hamzehloo A, *et al.* Reduction in cerebrospinal fluid volume as an early quantitative biomarker of cerebral edema after ischemic stroke. *Stroke* 2020;51:462–7.
- Kumar A, Chen Y, Corbin A, *et al.* Automated measurement of net water uptake from baseline and follow-up CTS in patients with large vessel occlusion stroke. *Front Neurol* 2022;13:898728.
- Kauw F, Bernsen MLE, Dankbaar JW, *et al.* Cerebrospinal fluid volume improves prediction of malignant edema after endovascular treatment of stroke. *Int J Stroke* 2023;18:187–92.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *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;24:35–41.
- von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, *et al.* The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015;46:2981–6.
- Hacke W, Schwab S, Horn M, *et al.* "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53:309–15.
- Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med* 1986;314:953–8.
- Gerriets T, Stolz E, Modrau B, *et al.* Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology* 1999;52:45–9.
- Reinink H, Jüttler E, Hacke W, *et al.* Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2021;78:208–16.
- Foroushani HM, Hamzehloo A, Kumar A, *et al.* Quantitative serial CT imaging-derived features improve prediction of malignant cerebral edema after ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2020;33:785–92.
- Brooks G, Flottmann F, Scheibel A, *et al.* Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction. *Stroke* 2018;49:1906–12.
- Cheng X, Shi J, Wu H, *et al.* Review of net water uptake in the management of acute ischemic stroke. *Eur Radiol* 2022;32:5517–24.
- Thorén M, Dixit A, Escudero-Martínez I, *et al.* Effect of recanalization on cerebral edema in ischemic stroke treated with thrombolysis and/or endovascular therapy. *Stroke* 2020;51:216–23.
- 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;52:3450–8.
- Dhar R, Kumar A, Chen Y, *et al.* Imaging biomarkers of cerebral edema automatically extracted from routine CT scans of large vessel occlusion strokes. *J Neuroimaging* 2023;33:606–16.
- Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, *et al.* Association of reperfusion with brain edema in patients with acute ischemic stroke: a secondary analysis of the MR CLEAN trial. *JAMA Neurol* 2018;75:453–61.
- Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, *et al.* eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2019;11:433–8.
- Brooks G, Jafarov H, McDonough R, *et al.* Relationship between the degree of recanalization and functional outcome in acute ischemic stroke is mediated by penumbra salvage volume. *J Neurol* 2021;268:2213–22.

SUPPLEMENTAL PUBLICATION MATERIAL

SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary table 1. Patients’ characteristics.

Baseline, workflow and therapeutic characteristics	
Age, mean (SD)	72.7 (12.9)
Sex (women), n (%)	96 (47.8)
Hypertension, n (%)	147 (73.1)
Diabetes mellitus, n (%)	36 (17.9)
Atrial fibrillation, n (%)	52 (25.9)
Baseline mRS score, median (IQR)	0 (0-1)
Baseline NIHSS score, median (IQR)	17 (10-21)
Stroke onset < 6 hours, n (%)	151 (75.1)
Fibrinolytic treatment, n (%)	81 (40.3)
Door-to-groin puncture time (minutes), median (IQR)	77 (60-97)
Number of passes, median (IQR)	2 (1-3)
TOAST ^a , n (%)	
Large-artery atherosclerosis	27 (14.7)
Cardioembolism	92 (50.0)
Other determined etiology	16 (8.7)
Undetermined etiology	49 (26.6)
Radiological characteristics	
ASPECTS, median (IQR)	9 (8-10)
Intracranial occlusion site, n (%)	

M1	100 (49.8)
M2	46 (22.9)
TICA	39 (19.4)
Tandem	16 (8.0)
Collateral circulation ^b , n (%)	
None	19 (9.5)
Poor	33 (16.4)
Good	91 (45.3)
Excellent	58 (28.9)
Successful recanalization, n (%)	182 (90.6)
ΔCSF (%) ^c , median (IQR)	19.1 (10.8-31.1)
CSF ratio ^d , median (IQR)	0.83 (0.65-0.93)
NWU ^e , median (IQR)	21.0 (17.1-26.6)
Clinical outcomes	
sICH, n (%)	15 (7.5)
mRS at three months ^f , median (IQR)	3 (1-4)
Favorable outcome at three months ^f , n (%)	87 (44.2)
Death at three months ^f , n (%)	39 (19.8)

SD, standard deviation; mRS, modified Rankin Scale; IQR, interquartile range; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; EVT, endovascular therapy; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; TICA, terminal internal carotid artery; CSF, cerebrospinal fluid; NWU, Net Water Uptake; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage.

^aAvailable for 184 patients, ^bavailable for 183 patients, ^cavailable for 167 patients, ^davailable for 155 patients, ^eavailable for 56 patients, ^favailable for 197 patients.

Supplementary table 2. Univariable linear regression analysis for predictors of cerebral edema (measured by ΔCSF).

	β coefficient	95% CI	p	β standardized
Age	0.004	-0.003 - 0.011	0.313	0.078
Women	0.093	-0.090 - 0.277	0.316	0.078
Baseline glycemia	0.002	-0.001 – 0.004	0.110	0.126
NIHSS	0.015	0.002 - 0.029	0.028*	0.169
ASPECTS	-0.042	-0.103 - 0.0189	0.171	-0.107
M2 occlusion	-0.079	-0.290 - 0.133	0.463	-0.057
Collateral circulation	-0.106	-0.205 - (-0.008)	0.035*	-0.163
Fibrinolytic treatment	-0.062	-0.248 - 0.125	0.515	-0.051
Number of passes	0.102	0.053 - 0.151	<0.001*	0.310
Successful recanalization	-0.291	-0.599 - 0.017	0.064*	-0.144
mTICI 3	-0.353	-0.529 - (-0.178)	<0.001*	-0.296
EVT duration	0.001	-0.000 - 0.002	0.075*	0.146
Mean SBP pre-EVT	0.004	-0.001 - 0.008	0.124	0.141
Max SBP pre-EVT	0.003	-0.001 - 0.007	0.181	0.123
SBP variability pre-EVT	-0.001	-0.014 - 0.011	0.819	-0.025
Mean SBP during EVT	0.006	0.001 - 0.011	0.018*	0.199
Max SBP during EVT	0.004	0.001 - 0.008	0.030*	0.183
SBP variability during EVT	-0.002	-0.017 - 0.012	0.772	-0.025
Mean SBP post-EVT	0.002	-0.002 - 0.006	0.291	0.083
Max SBP post-EVT	0.001	-0.001 - 0.009	0.409	0.065
SBP variability post-EVT	0.004	-0.003 - 0.010	0.259	0.090

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; mTICI, modified Thrombolysis In Cerebral Infarction; EVT, endovascular therapy; SBP, systolic blood pressure; max, maximum; CI, confidence interval.

Supplementary table 3. Univariable ordinal regression analysis for predictors of unfavorable outcome at three months of follow-up.

	cOR	95% CI	p
Age	1.04	1.02 - 1.06	<0.001
Women	1.71	1.04 - 2.81	0.036
Baseline mRS	1.58	1.22 - 2.06	0.001
Baseline glycemia	1.01	1.01 – 1.02	<0.001
NIHSS	1.12	1.08 - 1.17	<0.001
ASPECTS	0.72	0.60 - 0.85	<0.001
Collateral circulation	0.59	0.45 - 0.78	<0.001
Number of passes	1.38	1.18 - 1.60	<0.001
mTICI 3	0.49	0.30 - 0.82	0.006
Mean SBP during EVT	1.00	0.99 - 1.01	0.919
SBP variability during EVT	0.99	0.95 - 1.03	0.680
Mean SBP post-EVT	1.02	1.01 - 1.03	0.006
SBP variability post-EVT	1.03	1.00 - 1.06	0.036
EVT duration	1.00	0.99 - 1.01	0.335
ΔCSF	1.06	1.04 - 1.08	<0.001
CSF ratio x10	0.01	0.02 - 0.08	<0.001
NWU	0.94	0.87 - 1.01	0.062
sICH	5.38	2.04 - 14.16	0.001

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; mTICI, modified Thrombolysis In Cerebral Infarction; EVT, endovascular therapy; SBP, systolic blood pressure; CSF, cerebrospinal fluid; sICH, symptomatic intracranial hemorrhage; cOR, common odds ratio; CI, confidence interval.

Supplementary table 4. Multivariable ordinal regression analysis for predictors of an unfavorable outcome at three months of follow-up (edema measured by CSF ratio)*.

	cOR	CI	p
CSF ratio x10	0.01	0.00 - 0.06	<0.001
Age	1.03	1.01 - 1.067	0.019
Baseline mRS score	1.96	1.29 - 2.97	0.002
NIHSS	1.14	1.08 - 1.20	<0.001
Number of passes	1.21	1.01 - 1.46	0.044
mean SBP post-EVT (x10mmHg)	1.26	1.11 - 1.42	0.001

CSF, cerebrospinal fluid; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; EVT, endovascular therapy; cOR, common odds ratio; CI, confidence interval; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score.

*Model constructed from an initial model including also sex, glycemia, ASPECTS, collateral circulation, mTICI 3 and symptomatic intracranial hemorrhage, which were consecutively excluded in each iteration in a stepwise selection modeling approach.

Supplementary table 5: Multivariable logistic regression analysis for predictors of unfavorable outcome at three months of follow-up

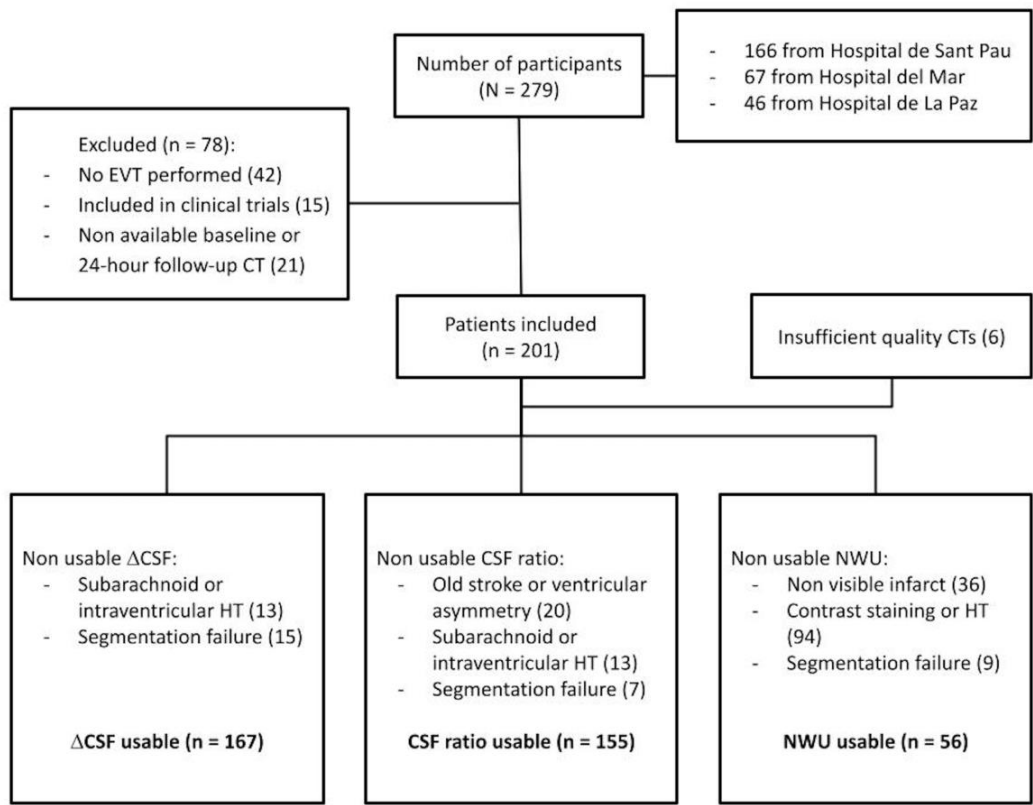
	OR	CI	p
ΔCSF	1.10	1.14 - 1.95	<0.001
Age	1.08	1.11 - 14.29	<0.001
Baseline mRS score	2.86	1.67 - 4.76	<0.001
NIHSS	1.14	1.06 - 1.22	<0.001

CSF, cerebrospinal fluid; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SBP, systolic blood pressure; EVT, endovascular therapy; OR, odds ratio; CI, confidence interval; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score.

*Adjusted for sex, glycemia, ASPECTS, collateral circulation, number of passes, mTICI 3, sICH, mean SBP after EVT.

SUPPLEMENTARY FIGURES

Supplementary figure 1. Flow-Chart.



EVT, endovascular therapy; CT, computed tomography; CSF, cerebrospinal fluid; HT, hemorrhagic transformation; NWU, Net Water Uptake

RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

L'objectiu principal de la primera part del treball de la tesi doctoral, publicat a l'**article 1**, va ser investigar l'associació de la TH asimptomàtica amb el pronòstic funcional dels pacients amb IIA de circulació anterior que han rebut un TEV. Com a objectius secundaris ens vam proposar descriure la freqüència de la TH i de cada subtipus radiològic i identificar variables que s'associen a la seva aparició.

Per a dur a terme el treball, vam realitzar un estudi de base poblacional a partir de les dades del registre de Codi Ictus de Catalunya (CICAT). El registre CICAT és un registre oficial i obligatori en el que es recullen de forma prospectiva tots els codis ictus que han estat atesos als hospitals de Catalunya. En aquest projecte van participar els 10 hospitals de l'àrea que tenen capacitat per realitzar TEV. Pel primer estudi vam incloure tots els pacients majors d'edat que haguessin presentat un IIA de circulació anterior tractat amb TEV entre 2017 i 2023. Vam excloure aquells pacients dels que no disposéssim d'informació sobre la presència de TH després del TEV o sobre el pronòstic funcional als tres mesos (avaluat de forma centralitzada mitjançant la puntuació mRS a través d'un qüestionari telefònic validat). Les TH van ser categoritzades segons la seva repercussió clínica en TH simptomàtiques (quan provocaven la mort o un augment en la NIHSS ≥ 4 punts) o asimptomàtiques (la resta). D'altra banda, van ser categoritzades segons les característiques radiològiques en: infart hemorràgic (HI) de tipus 1 o 2, hemorràgia parenquimatososa (PH) de tipus 1 o 2, i PH remota. A més, es van recopilar un seguit de variables epidemiològiques, clíniques, radiològiques, mètriques i pronòstiques. La variable resultat fou el canvi en la puntuació mRS als tres mesos de seguiment. Per estudiar l'associació entre la TH asimptomàtica i la variable resultat, es va dur a terme una anàlisi de regressió logística ordinal multivariable ajustada per les següents variables, definides prèviament: edat, mRS previ, NIHSS previ, puntuació ASPECTS i recanalització exitosa (definida com mTICI $\geq 2b$).

En el període de l'estudi, 5656 pacients consecutius amb IIA de circulació anterior foren tractats amb TEV a Catalunya, dels qual 3067 van ser inclosos en el nostre treball (veure Figura 8. Diagrama de flux). No vam detectar diferències en les característiques basals entre els pacients sense informació sobre la presència de TH i els pacients que sí que disposaven d'aquesta variable.

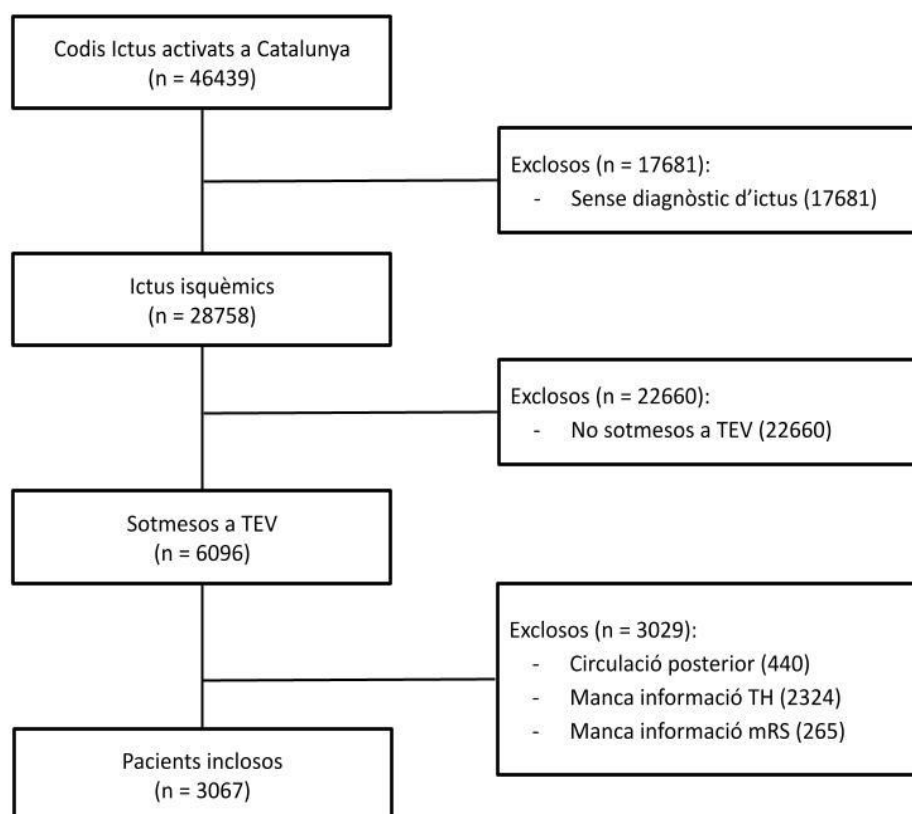


Figura 8. Diagrama de flux de l'estudi 1. TEV = tractament endovascular, TH = transformació hemorràgica, mRS = modified Rankin Scale.

L'edat mitjana dels pacients inclosos fou de 72.0 anys (DE = 13,6) i 1554 (50,7%) foren dones. Un total de 781 pacients (25,8%) van presentar una TH, la qual va ser simptomàtica en 179 casos (5,8%) i asimptomàtica en 612 (20,0%). La freqüència segons el subtipus radiològic fou la següent: 8,9% HI-1, 7,2% HI-2, 4,4% PH-1, 3,8% PH-2 i 1,5% PH remota. La representació de pacients asimptomàtics segons la categoria radiològica va seguir una distribució jeràrquica, amb una elevada quantitat de pacients asimptomàtics en les categories més lleus (93,4% a la categoria HI-1) i una menor representació a les categories més greus (25,0% a la categoria PH-2). A la Figura 9 es troba representada la freqüència de pacients asimptomàtics per a cada subtipus radiològic.

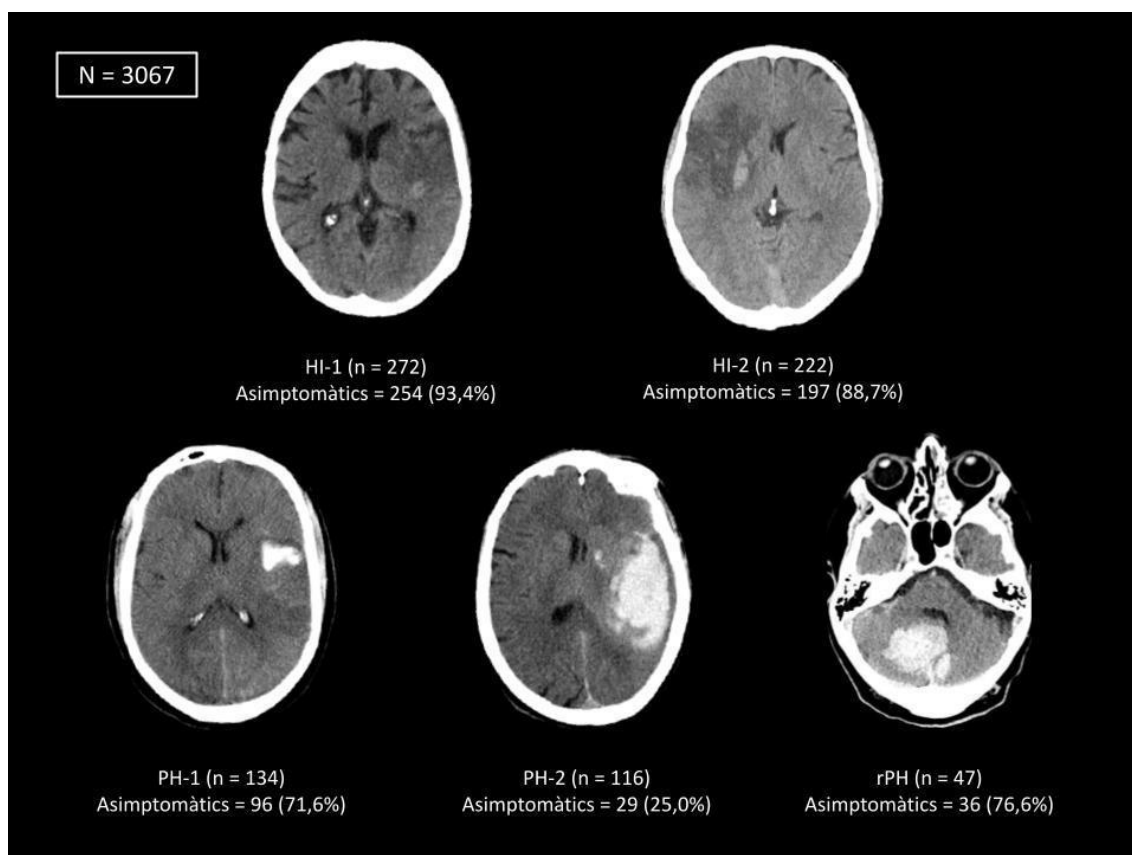


Figura 9. Representació de les diferents categories radiològiques de transformació hemorràgica i distribució dels pacients asimptomàtics dins de cada categoria. HI-1 = infart hemorràgic de tipus 1, HI-2 = infart hemorràgic de tipus 2, PH-1 = hemorràgia parenquimatososa de tipus 1, PH-2 = hemorràgia parenquimatososa de tipus 2, rPH = hemorràgia parenquimatososa remota.

Les característiques de la mostra d'estudi foren representatives dels pacients amb IIA de circulació anterior tractats amb TEV de la nostra àrea geogràfica; amb una mediana de NIHSS de 17, un 46,1% d'oclusions al segment M1 de l'ACM i un 86,7% de recanalitzacions exitoses.

Pel que fa als factors associats a patir una TH asimptomàtica, a la Taula 4 es pot veure l'anàlisi univariable comparant els pacients amb TH asimptomàtica amb els pacients sense TH, després d'haver exclòs els pacients amb TH simptomàtica.

Taula 4. Anàlisi univariable sobre predictors de transformació hemorràgia asimptomàtica.

	Pacients sense TH (n = 2276)	Pacients amb TH asimptomàtica (n = 612)	p
Antecedents i característiques basals			
Edat, mitjana (DE)	71,9 (13,9)	72,6 (12,4)	0,230
Sexe (dones), n (%)	1155 (50,8)	318 (52,0)	0,594

Hipertensió, n (%)	1432 (62,9)	377 (61,6)	0,726
Diabetis mellitus, n (%)	456 (20,0)	118 (19,3)	0,678
Anticoagulació prèvia, n (%)	386 (17,0)	119 (19,4)	0,151
mRS basal, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,014
NIHSS basal, mediana (RIQ)	16 (10-20)	18 (13-21)	<0,001
Glucèmia basal ^a , mediana (RIQ)	122 (106-144)	136 (114-164)	<0,001
Pressió arterial sistòlica basal ^b , mediana (RIQ)	145 (130-161)	149 (135-169)	0,008
Característiques radiològiques			
ASPECTS ^c , mediana (RIQ)	10 (8-10)	9 (7-10)	<0,001
Localització de l'oclusió, n (%)			
ACM M1	1051 (46,2)	284 (46,4)	
ACM M2	521 (22,9)	112 (18,3)	
ACA A1	34 (1,5)	5 (0,8)	0,005
ACI-T	298 (13,1)	100 (16,3)	
Caròtida interna extracranial	117 (5,1)	22 (3,6)	
Tàndem	255 (11,2)	89 (14,5)	
Característiques terapèutiques			
Fibrinòlisi endovenosa, n (%)	948 (41,7)	253 (41,3)	0,889
Temps inici clínic a punció femoral (hores) mediana (RIQ)	4 (2-9)	5 (3-10)	<0,001
Nombre de passades ^d , mediana (RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	<0,001
Ús d' <i>stent retriever</i> ± aspiració, n (%)	1820 (80,0)	455 (74,5)	0,003
Recanalització exitosa, n (%)	1994 (87,6)	526 (85,8)	0,230
Etiologia i pronòstic			
TOAST ^e , n (%)			
Aterotrombòtic	200 (18,1)	54 (18,4)	
Cardioembòlic	549 (49,6)	161 (54,8)	0,113
Altres etiologies determinades	75 (6,8)	10 (3,4)	
Etiologia indeterminada	282 (25,5)	69 (23,5)	
ΔNIHSS _{24h} , mediana (RIQ)	6 (1-12)	3 (0-9)	<0,001
mRS als tres mesos, mediana (RIQ)	3 (1-5)	4 (3-6)	<0,001
Mal pronòstic als tres mesos, n (%)	1286 (56,5)	482 (78,8)	<0,001
Mortalitat als tres mesos, n (%)	394 (17,3)	162 (26,5)	<0,001

^aDisponible per 910 pacients, ^bdisponible per 1010 pacients, ^cdisponible per 2582 pacients, ^ddisponible per 2152 pacients, ^edisponible per 1497 pacients.

TH, transformació hemorràgica; DE, desviació estàndard; mRS, modified Rankin scale; RIQ, rang interquartílic; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; ACM, artèria cerebral mitjana; ACA, artèria cerebral anterior; ACI-T, artèria caròtida interna terminal; TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; ΔNIHSS_{24h} puntuació NIHSS basal menys la puntuació NIHSS a les 24 hores.

A l'anàlisi multivariable van associar-se de forma independent a patir una TH asimptomàtica els següents factors: menor puntuació ASPECTS, major puntuació NIHSS, major temps entre l'inici dels símptomes i la punció arterial, major nombre de passades durant el TEV, major glucèmia basal i pressió arterial sistòlica basal més elevada (Taula 5).

Taula 5. Anàlisi de regressió logística multivariable per les variables associades amb la transformació hemorràgica asimptomàtica.

	aOR	IC 95%	p
ASPECTS	0,78	0,69 – 0,89	<0,001
NIHSS	1,07	1,03 – 1,08	0,001
Temps entre l'inici dels símptomes i la punció arterial (hores)	1,04	1,01 – 1,07	0,018
Nombre de passades	1,12	1,01 – 1,26	0,040
Glucèmia basal (per cada 10 mg/dL)	1,05	1,01 – 1,09	0,005
Pressió arterial sistòlica basal (per cada 10 mmHg)	1,09	1,01 – 1,16	0,025

*Resultats a partir d'un model inicial on s'inclouen totes les variables associades amb la transformació hemorràgica asimptomàtica en l'anàlisi bivariàble: mRS basal, NIHSS basal, glucèmia, pressió arterial sistòlica, temps entre l'inici dels símptomes i la punció arterial, nombre de passades, ús d'stent retriever, ASPECTS, localització de l'oclusió.

aOR, odds ratio ajustat; ASPECTS, Alberta Stroke Programme Early CT Score; IC, interval de confiança; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Pel que fa a l'objectiu principal d'aquest primer treball, els pacients que presentaren una TH asimptomàtica en comparació amb els que no presentaren cap TH, van tenir un pitjor pronòstic funcional als tres mesos (mediana mRS 4 vs. 3; $p < 0,001$). A l'anàlisi de regressió ordinal multivariable, patir una TH asimptomàtica es va associar de forma independent amb la probabilitat d'empitjorar un punt a la mRS als tres mesos de seguiment (cOR = 2,24; IC 95%: 1,89-2,66; $p < 0,001$). En estudiar l'associació amb el pronòstic per a cada categoria radiològica, totes elles es van associar de forma independent i significativa amb la probabilitat d'empitjorar en la mRS (Taula 6). Un cop més, es va detectar una distribució jeràrquica, sent el subtipus PH-2 el que presentava la major probabilitat de presentar un pitjor pronòstic (cOR = 3,15; IC 95%: 1,46-6,82; $p = 0,004$). A la Figura 10 es pot veure en detall la distribució de la puntuació mRS als tres mesos de seguiment segons el subtipus de TH.

Taula 6. Anàlisi de regressió ordinal multivariable sobre l'associació entre subtipus de transformació hemorràgica i la puntuació mRS als tres mesos de seguiment.

	cOR	IC 95%	p
TH simptomàtica	5,30	3,81 - 7,36	<0,001
Qualsevol TH asimptomàtica	2,24	1,89 - 2,66	<0,001
PH-2 asimptomàtica	3,15	1,46 - 6,82	0,004
PH-1 asimptomàtica	1,85	1,27 - 3,71	0,001
rPH asimptomàtica	2,05	1,10 - 3,81	0,024
HI-2 asimptomàtica	2,02	1,54 - 2,65	<0,001
HI-1 asimptomàtica	2,13	1,67 - 2,72	<0,001

*Resultats ajustats per les següents variables predefinides: edat, mRS previ, NIHSS basal, ASPECTS, mTICI ≥ 2 b.

cOR, odds ratio comú; IC, interval de confiança; TH, transformació hemorràgica; PH, hemorràgia parenquimatosa; rPH, hemorràgia parenquimatosa remota; HI, infart hemorràgic.

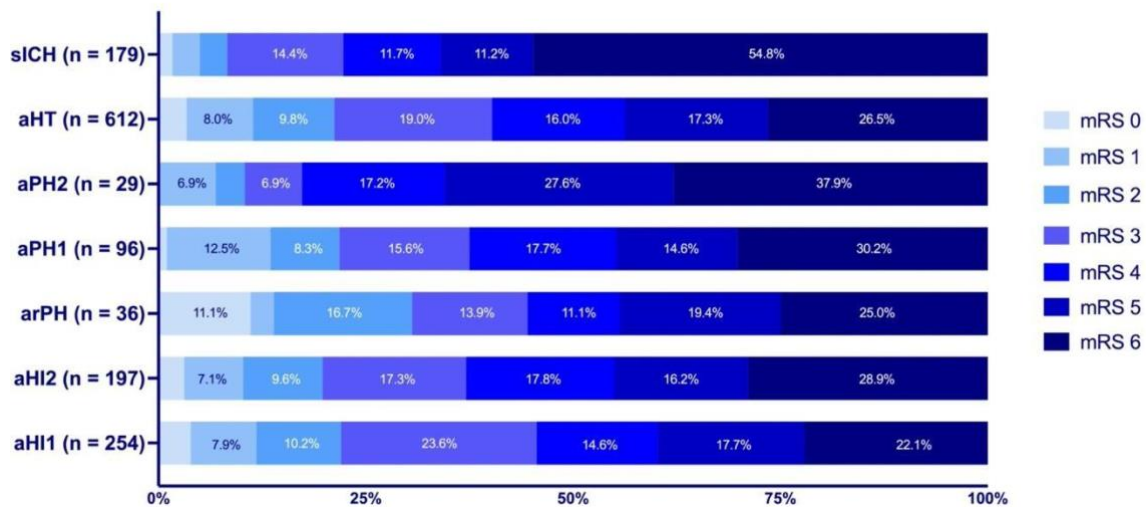


Figura 10. Distribució de la puntuació modified Rankin Scale (mRS) als tres mesos de seguiment segons el subtipus de transformació hemorràgica. sICH = transformació hemorràgica simptomàtica, aHT = qualsevol transformació hemorràgica asimptomàtica, aPH2 = hemorràgia parenquimatosa de tipus 2 asimptomàtica, aPH1 = hemorràgia parenquimatosa de tipus 1 asimptomàtica, arPH = hemorràgia parenquimatosa remota asimptomàtica, aHI2 = infart hemorràgic de tipus 2 asimptomàtic, aHI1 = infart hemorràgic de tipus 1 asimptomàtic.

Pel que fa al pronòstic analitzat de forma dicotòmica, el 78,8% dels pacients amb TH asimptomàtica presentaren un mal pronòstic (definit com a mRS 3-6) en comparació amb un 56,2% dels pacients sense TH ($p < 0.001$). A l'anàlisi ajustada de regressió logística multivariable, patir una TH asimptomàtica es va associar de forma independent a un mal pronòstic (aOR = 2,84; IC 95%: 2,22-2,63; $p < 0.001$).

Per últim, vam detectar que els pacients amb TH asimptomàtica presentaren una major mortalitat als tres mesos de seguiment (26,5% vs. 17,3%; $p < 0.001$). A l'anàlisi de regressió logística multivariable, la TH asimptomàtica va mantenir una associació independent amb la mortalitat (aOR = 1,5; IC 95%: 1,17-1,91; $p < 0.001$).

L'objectiu principal de la segona part del treball de la tesi doctoral, publicat a l'**article 2**, va ser investigar l'associació de l'edema cerebral amb el pronòstic funcional dels pacients amb IIA de circulació anterior sotmesos a TEV. Com a objectius secundaris ens vam proposar identificar variables que s'associessin a l'aparició d'edema cerebral precoç.

Per a dur-ho a terme vam realitzar un estudi prospectiu i multicèntric de pacients amb IIA de circulació anterior tractats amb TEV, entre gener del 2020 i juny de 2022. Es van incloure pacients majors d'edat amb ictus per OGV als segments M1 i M2 de l'ACM o a la ACI-T que consultessin en les primeres 24 hores des de l'inici. Es van excloure els pacients que participessin en assajos clínics, aquells per als quals no disposéssim de TC de control a les 24 ± 12 hores o aquells amb TC de qualitat insuficient per a la seva valoració. L'edema cerebral es va quantificar mitjançant una anàlisi automatitzada de volumetria de LCR i de densitometria de l'infart. La variable principal va ser el percentatge de reducció de LCR entre la TC basal i la TC de control (Δ LCR). A banda, per avaluar la reproductibilitat del biomarcador, es va avaluar l'edema cerebral a través de dos marcadors més: la ràtio de LCR entre l'hemisferi cerebral afectat i el no afectat i el NWU (Figura 11). A més, es van recopilar un seguit de variables epidemiològiques, clíniques, radiològiques, mètriques i pronòstiques. La variable resultat fou el canvi en la puntuació mRS als tres mesos de seguiment. Pel seu estudi es van realitzar anàlisis de regressió ordinal multivariable per passos (stepwise backward regression modeling) incloent les variables amb tendència a associar-se amb la variable resultat al model univariable previ ($p < 0.1$). Es van realitzar anàlisis de sensibilitat exclouent els pacients amb TH que poguessin interferir en l'anàlisi de l'edema per volumetria de LCR.

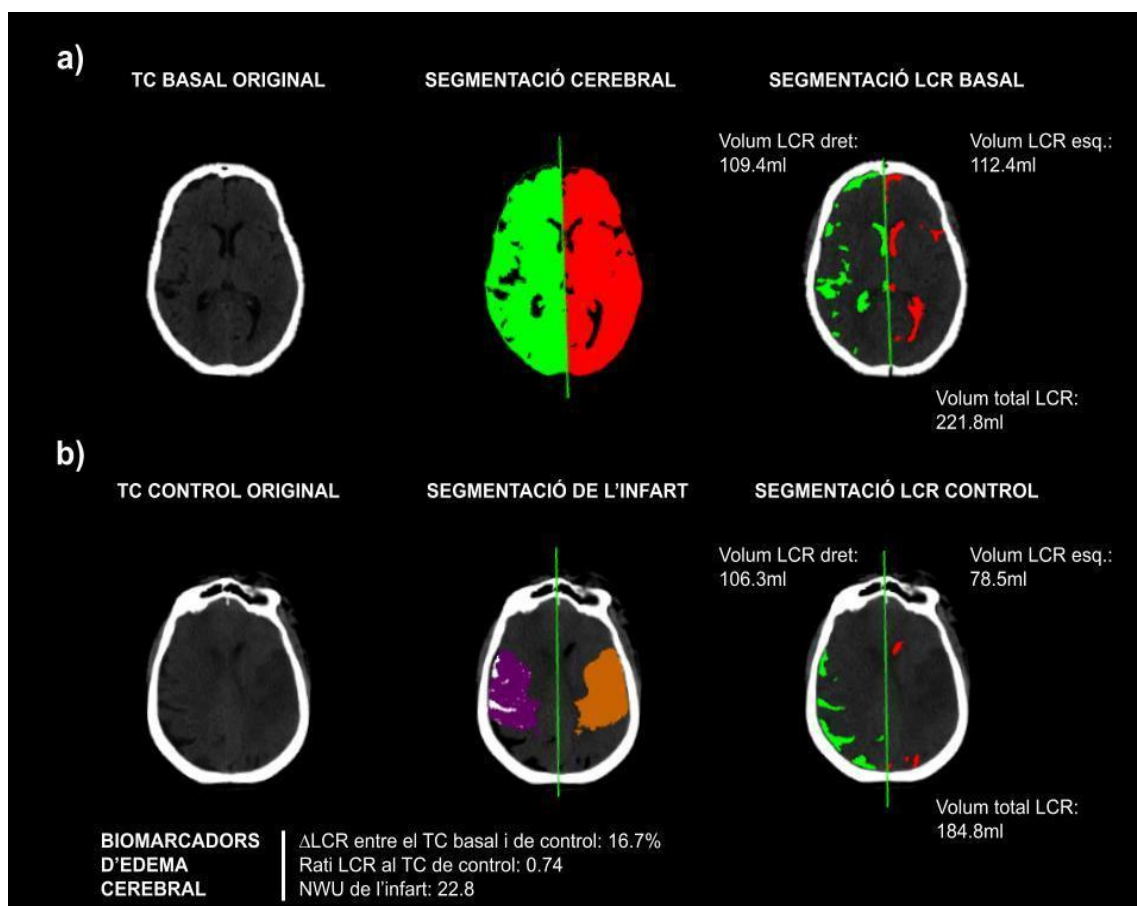


Figura 11. Segmentació i quantificació de l'edema cerebral a través de la volumetria de líquid cefalorraquidi i la densitometria de l'infart a la TC basal (a) i la TC de control (b). LCR, líquid cefalorraquidi; NWU, *Net Water Uptake*.

Vam reclutar un total de 279 pacients amb IIA de circulació anterior per OGV, dels quals 201 van complir els criteris d'inclusió a l'estudi (Figura 11). L'edat mitjana dels pacients inclosos fou de 72.7 anys (DE = 12,9) i 96 (47,8%) foren dones. La mediana de la puntuació NIHSS de la mostra fou de 17, amb un 49,8% d'oclusions al segment M1 de l'ACM i un 90,6% de recanalitzacions exitoses. El 44,2% dels pacients van presentar un bon pronòstic (mRS 0-2) als tres mesos des seguiment i la mortalitat va ser del 19,8%.

L'edema cerebral va ser analitzable en el 85,6% dels pacients mitjançant Δ LCR, en el 79,5% mitjançant la ràtio de LCR i tan sols en un 28.7% a través del NWU. El Δ LCR i la ràtio de LCR van mostrar una forta correlació entre ells (coeficient de correlació d'Spearman = -0,70; $p < 0,001$). En canvi, NWU no va evidenciar una correlació significativa amb la resta de biomarcadors d'edema.

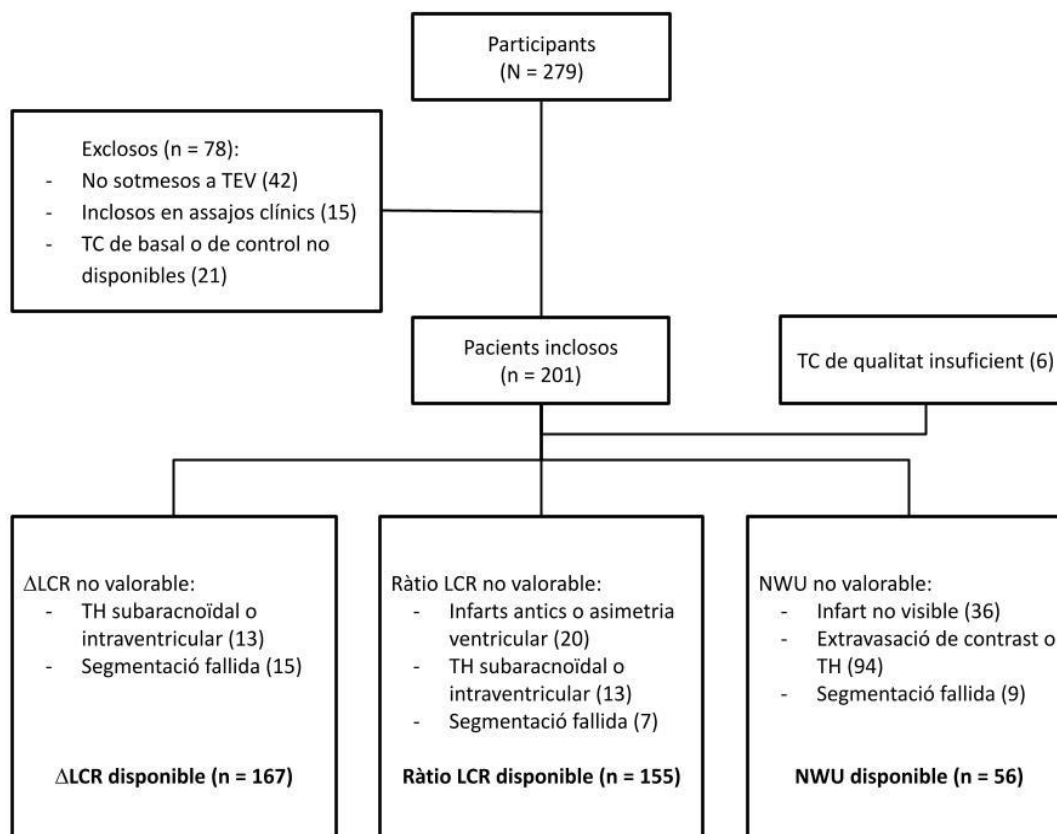


Figura 12. Diagrama de flux dels participants en l'estudi 2. TEV, tractament endovascular; LCR, líquid cefalorraquidi; TH, transformació hemorràgica.

Pel que fa als factors predictors d'un major edema cerebral, a l'anàlisi de regressió lineal univariable, les següents variables van mostrar tendència a l'associació: major puntuació NIHSS, pitjor circulació col·lateral, major nombre de passades, major durada del procediment, major mitjana de pressió arterial sistòlica i major pressió sistòlica màxima durant el TEV i absència de recanalització completa (mTICI = 3). A l'anàlisi multivariable, un major nombre de passades, una major mitjana de pressió arterial sistòlica durant el TEV i l'absència de recanalització completa, van ser els predictors independentment associats a presentar major edema (Taula 7). A l'anàlisi de sensibilitat, excloent els pacients amb TH, les mateixes variables excepte el nombre de passades, van continuar associades de forma independent amb un major edema cerebral.

Taula 7. Anàlisi de regressió lineal multivariable dels factors predictors d'edema cerebral.

	Coefficient β	IC 95%	p	β estandarditzada
Nombre de passades	0,062	0,012 – 0,364	0,016	0,205
Mitjana de pressió arterial sistòlica durant el TEV	0,006	0,002 – 0,011	0,008	0,215
Recanalització completa (mTICI 3)	-0,272	-0,456 – (-0,088)	0,004	-0,245

*Resultats ajustats per les següents variables: NIHSS basal, circulació col·lateral, durada del procediment. IC, interval de confiança; TEV, tractament endovascular; mTICI, modified Treatment In Cerebral Infarction.

Pel que fa a l'objectiu principal del segon article, l'edema cerebral mesurat de forma precoç mitjançant Δ LCR va associar-se de forma independent a presentar una pitjor puntuació mRS als tres mesos de seguiment (cOR = 1,05; IC 95%: 1,03-1,08; p <0,001) (Taula 8). L'associació va continuar sent estadísticament significativa en l'anàlisi de sensibilitat. En avaluar el pronòstic de manera dicotòmica, a l'anàlisi de regressió logística multivariable, Δ LCR va associar-se de nou amb un mal pronòstic funcional (mRS 3-6) als tres mesos (aOR = 1,10; IC 95%: 1,14-1,95; p <0,001). Es va analitzar també l'associació de l'edema cerebral a través de la ràtio de LCR amb el pronòstic als tres mesos, evidenciant també una associació independent a l'anàlisi de regressió ordinal multivariable amb un pitjor pronòstic (cOR = 0,01; IC 95%: 0,00-0,06; p <0,001).

Taula 8. Anàlisi de regressió ordinal multivariable dels factors predictors d'un pitjor pronòstic als tres mesos de seguiment.

	cOR	IC 95%	p
Δ LCR	1,05	1,03 - 1,08	<0,001
Edat	1,04	1,01 - 1,06	0,005
mRS previ	1,90	1,37 – 2,63	<0,001
NIHSS basal	1,13	1,07 - 1,18	<0,001
Nombre de passades	1,22	1,02 - 1,46	0,027

*Construït a partir d'un model inicial incloent: sexe, glucèmia, ASPECTS, circulació col·lateral, mTICI 3 i transformació hemorràgica simptomàtica, que van ser exclosos consecutivament mitjançant un mètode de regressió per passos. cOR, odds ratio comú; IC, interval de confiança; LCR, líquid cefalorraquídi; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale

Finalment, es va realitzar una anàlisi per corbes ROC (*receiver operating characteristic*) per tal de seleccionar un punt de tall en el Δ LCR que pogués predir un mal pronòstic amb una elevada especificitat. Vam detectar que presentar un descens >25% en el volum de LCR a la TC de 24 hores era un predictor de mal pronòstic amb una especificitat del 88% i una sensibilitat del 55%.

Concretament, presentar un $\Delta\text{LCR} > 25\%$ no només es va associar amb un mal pronòstic (aOR = 6.09; IC 95%: 3,01-12,33; $p < 0,001$), si no que també ho va fer amb la mortalitat als tres mesos (aOR = 6.72; IC 95%: 2,94-15,32; $p < 0,001$). La distribució de la puntuació mRS als tres mesos en funció del $\Delta\text{LCR} > 0 \leq 25\%$ es troba detallada a la Figura 13.

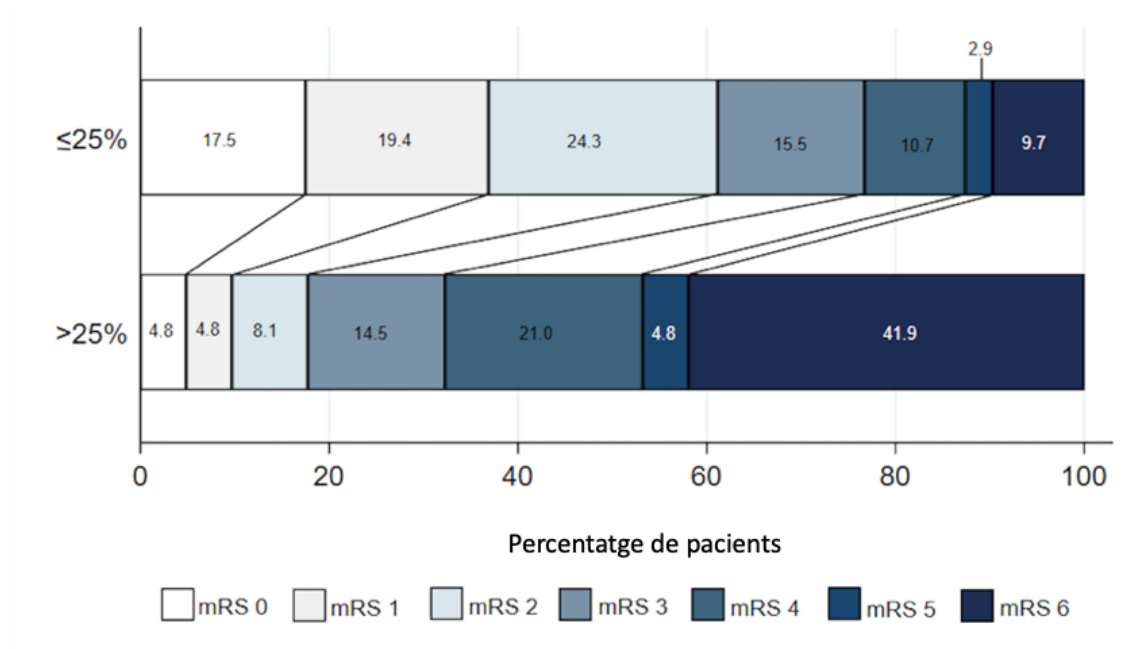


Figura 13. Distribució de la puntuació modified Rankin scale (mRS) als tres mesos de seguiment segons l'edema cerebral.

RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

El TEV és el tractament més eficaç per als pacients amb IIA per OGV, tot i això, més de la meitat dels pacients no aconsegueixen recuperar l'autonomia funcional (29). Entre les diferents causes per no obtenir uns bons resultats del tractament, tot i haver aconseguit la recanalització de l'artèria responsable de l'ictus, trobem el dany per reperfusió. Aquest fenomen no només s'associa amb una absència de milloria clínica, si no que pot conduir a un empitjorament dels símptomes (40). La TH i l'edema cerebral són dos entitats que, tot i que poden aparèixer en l'evolució natural d'un IIA, es troben vinculades al dany per reperfusió. Aquesta tesi es centre en l'anàlisi de l'impacte pronòstic que tenen l'aparició de TH asimptomàtica i l'edema cerebral precoç en pacients amb IIA de circulació anterior que han estat sotmesos a TEV. Ambdues entitats, encara que apareguin de manera subclínica poc després de la revascularització, poden tenir un paper en el pronòstic funcional i vital a mig termini.

A continuació, s'exposen de forma resumida les implicacions de les troballes dels resultats dels dos estudis que conformen el nucli d'aquesta tesi, centrant-nos en els punts forts i les seves limitacions.

A la primera part de la tesi (article 1), es va analitzar l'impacte de la TH asimptomàtica en una cohort poblacional en la que s'inclogueren 3067 pacients amb IIA de circulació anterior tractats amb TEV. Els resultats mostraren que presentar una TH asimptomàtica duplicava el risc de presentar un pitjor pronòstic i augmentava en un 50% la mortalitat. A més, després de realitzar una anàlisi ajustada per variables pronòstiques, aquesta associació va romandre significativa per cada subtipus radiològic de TH asimptomàtica.

La importància d'aquest resultat recau en que, tot i que prèviament alguns estudis ja havien apuntat que la TH asimptomàtica podria tenir un impacte en el pronòstic dels pacients, els resultats no eren consistents per les diferents categories radiològiques (71,108–112). Alguns estudis s'havien enfocat només en estudiar algunes de les formes radiològiques (sobretot les categories més greus, com la PH-2) (88,111) i d'altres no havien aconseguit demostrar una associació amb el pronòstic per les formes més lleus (108,109). A banda, els resultats previs provenien d'estudis retrospectius i/o unicèntrics, que incloïen mostres petites (88,113), o en el context d'un assaig clínic (108,109); pel que resultaven poc extrapolables per la població

general. En contraposició, en el nostre estudi vam analitzar dades poblacionals recollides de forma prospectiva en 10 centres terciaris d'ictus de Catalunya durant un període llarg (2017-2023); representant una mostra de la pràctica clínica en el món real. En aquesta línia, cal remarcar que al nostre treball vam trobar una menor proporció de pacients tractats amb TEV que aconseguiren un bon pronòstic (només el 37,0% dels pacients presentaven una puntuació mRS 0-2 als tres mesos de seguiment). Aquesta troballa podria explicar-se per la tendència actual a ser menys restrictius a l'hora de seleccionar els pacients candidats a teràpies de reperfusió, el qual es posa de manifest, entre d'altres motius, per la inclusió d'un 7,7% de pacients amb una puntuació >2 en la mRS basal a la nostra mostra.

D'altra banda, els resultats de l'estudi mostraren que la TH asimptomàtica és un fenomen freqüent en els pacients amb ictus tractats amb TEV (68,71). En la nostra població, un quart dels pacients presentaren algun tipus de TH, la gran majoria asimptomàtiques (un 20,0%, en comparació amb un 5,8% de TH simptomàtiques). Cal remarcar que la proporció de pacients asimptomàtics es va distribuir de forma jeràrquica en les diferents categories radiològiques: les TH més greus, de tipus PH-2, van presentar la menor proporció de pacients asimptomàtics (25,0%) i les radiològicament més lleus, de tipus HI-1, la major proporció (93,4%). A més, els subtipus HI (habitualment considerats formes "benignes" de TH), van resultar el doble de freqüents que les PH. Aquestes troballes en conjunt, posen de manifest la rellevància d'aquesta complicació, freqüent i subclínica, que ha demostrat tenir influència en el pronòstic. Tot i que la TH simptomàtica ha estat un marcador pronòstic i de seguretat emprat de forma reiterada en la recerca i la pràctica clínica dels tractaments de reperfusió, el seu diagnòstic inclou la presència d'un deteriorament neurològic acompanyant a la TH, que de vegades pot resultar complex i variable segons les definicions emprades. Encara que en algunes de les definicions de TH simptomàtica s'han establert uns criteris específics per homogeneïtzar el seu diagnòstic (com l'empitjorament ≥ 4 punts en la puntuació NIHSS de l'ECASS-II/III), aquest deteriorament pot ser provocat per altres factors (neurològics o no-neurològics). Tenint en compte l'esmentat, les nostres troballes recolzen el fet de considerar qualsevol TH (independentment de la seva repercussió clínica) com un marcador de seguretat més pragmàtic per a emprar en els futurs assajos de TEV.

Així mateix, vam identificar algunes variables modificables associades amb un major risc per patir una TH asimptomàtica, moltes d'elles en línia amb els factors de risc prèviament descrits per a la TH simptomàtica. D'entrada, la hiperglucèmia a l'ingrés es va associar de forma

independent amb major risc de TH. Aquesta variable ha estat associada de forma consistent amb el deteriorament neurològic i un pitjor pronòstic, probablement degut a que condueix a una alteració de la BHE i un augment en el risc de TH en general (113–117). Una major pressió arterial sistòlica a l'ingrés va ser un altre dels factors modificables associats amb la TH asimptomàtica al nostre treball. Actualment, el control de la pressió arterial peri-procedimental és un tema de debat que continua en estudi. Tot i que la pressió elevada s'ha associat amb major risc de TH (simptomàtica o asimptomàtica), el paper de la reducció de la pressió en el pronòstic és controvertit i, fins i tot, podria resultar perjudicial (65). Per últim, vam trobar també una associació entre un major nombre de passades durant el TEV (un factor àmpliament reconegut per la TH simptomàtica) (63) i el risc de patir una TH asimptomàtica. Així doncs, tenint en compte aquests factors, un millor coneixement del control de la glucèmia i la pressió arterial, junt al desenvolupament de dispositius de trombectomia més segurs que potenciïn l'efecte de primera passada ("*first-pass effect*"), podrien ser estratègies per prevenir la TH i millorar així el pronòstic dels pacients amb IIA candidats a TEV.

Els motius concrets pels que la TH asimptomàtica s'associa a un pitjor pronòstic són incerts. La nostra hipòtesi és que, tot i classificar la TH com a subclínica, l'extravasació sanguínia al parènkima pot causar dany cerebral mediat per diversos mecanismes, com són: la compressió mecànica, la disrupció de xarxes cerebrals, la isquèmia secundària i, sobretot, la toxicitat derivada de la degradació dels productes sanguinis, provocant un augment de l'estrès oxidatiu i la inflamació (71). En relació amb els nostres resultats, aquesta hipòtesi podria explicar perquè les formes de TH amb major contingut hemàtic (com la PH), presentaren una major probabilitat d'associar-se a un mal pronòstic. A més, la detecció d'una menor milloria en la puntuació NIHSS a les 24 hores en el grup de pacients amb TH asimptomàtica (mediana de ΔNIHSS_{24h} 6 vs. 3) suggereix que el pitjor pronòstic funcional podria explicar-se sobretot per una manca de milloria clínica en contraposició amb el deteriorament neurològic que presenten els pacients amb TH simptomàtica.

Els punts forts del nostre estudi inclouen la seva base poblacional amb una obtenció de les dades de forma prospectiva en un període d'inclusió ampli, l'avaluació dels resultats funcionals cega i centralitzada, i la participació de 10 centres terciaris d'ictus. Tot i això, existeixen un seguit de limitacions que cal tenir en compte a l'hora d'interpretar els resultats. En primer lloc, com que l'estudi va ser dissenyat de forma retrospectiva i la notificació de la categoria radiològica de la TH no era un paràmetre obligatori en el registre CICAT, prop de 2000 pacients van ser exclosos

de l'anàlisi per manca d'informació sobre aquesta variable. No obstant, la probabilitat d'un biaix de selecció fou baixa ja que no vam trobar diferències significatives en les principals característiques basals entre els pacients amb i sense informació sobre el tipus de TH. En segon lloc, l'avaluació de la neuroimatge i la classificació del subtipus de TH no es va dur a terme de forma centralitzada, si no que els radiòlegs de cada centre van ser els encarregats de la seva classificació. A més, els protocols per l'obtenció de la TC de control poden haver variat entre centres, pel que aquests dos fets podrien haver estat una altra font de biaix. En tercer lloc, l'escala radiològica de classificació emprada (ECASS-II/III) no és la més completa. Existeixen altres escales, com la de Heidelberg (69), que són capaces de classificar un major nombre de TH ja que inclouen categories per la TH subaracnoïdal, intraventricular o subdural, que no estan contemplades en l'escala emprada en el nostre treball. Per mitigar aquesta limitació, es va incloure una categoria per les PH remotes, que no es trobava a la classificació original ECASS-II/III. En quart lloc, no vam recopilar informació sobre altres factors que podrien condicionar el pronòstic en una població amb TH, com són: l'estat de la circulació col·lateral, el volum final d'infart, el retard en el temps fins a iniciar el tractament antitrombòtic o les recurrències isquèmiques precoces. En cinquè lloc, tampoc es van recollir altres causes que condueixen a un deteriorament neurològic i que podrien generar confusió a l'hora de diagnosticar una TH simptomàtica (per exemple: infeccions, efectes farmacològics, crisis epilèptiques, síndromes confusionals,...). Per últim, vam realitzar múltiples comparacions per analitzar els factors de risc associats a TH, les quals poden haver conduït a tenir un major risc d'error estadístic tipus I. Ara bé, aquest risc va ser menor a l'hora d'estudiar l'objectiu principal, ja que es va ajustar el model final amb variables pronòstiques prèviament definides.

A la segona part de la tesi, que correspon a l'article 2, vam realitzar un estudi prospectiu i multicèntric on es va evidenciar que presentar un major edema cerebral, analitzat de forma precoç amb volumetria de LCR, s'associà a un pitjor pronòstic funcional després del TEV. Concretament, els pacients amb IIA que presentaren una reducció >25% en el LCR en la TC de control a les 24 hores tingueren un risc sis vegades major de patir un mal pronòstic funcional.

La rellevància dels resultats de l'estudi recau en que s'ha confirmat el valor de la volumetria de LCR com a biomarcador precoç de l'edema cerebral amb influència en el pronòstic funcional dels pacients amb IIA de circulació anterior. Tal com s'ha exposat prèviament, l'edema cerebral és

un fenomen dinàmic, que comença als pocs minuts de l'inici de la cascada isquèmica i progressa en les següents hores i dies (89,118). Entre els diferents mètodes d'imatge disponibles per avaluar l'edema cerebral, el desplaçament de la línia mitjana ha estat el més emprat tradicionalment en recerca i en la pràctica clínica (91). No obstant, el desplaçament de línia mitjana no apareix fins a les fases més avançades de l'edema i no és una tècnica adient per diagnosticar formes lleus o moderades d'edema (92,93). En contraposició, l'avaluació de l'edema mitjançant el Δ LCR permet detectar-lo en les primeres 24 hores i és capaç de quantificar i identificar canvis tan subtils com variacions de mil·lilitres. Tenint en compte que les opcions terapèutiques per les formes més greus d'edema, com l'infart cerebral maligne, han demostrat millors resultats quan s'apliquen en les fases inicials (101); la detecció precoç de l'edema cerebral mitjançant volumetria de LCR podria resultar una eina útil en la identificació de potencials candidats a procediments quirúrgics (com l'hemicraniectomia) o a futures teràpies dirigides al tractament de l'edema cerebral o d'altres basades en la neuroprotecció (119).

Recentment, s'han desenvolupat diversos marcadors de neuroimatge amb capacitat per diagnosticar i a l'hora quantificar l'edema cerebral (91). Entre ells destaquen els mètodes densitomètrics, basats en la densitat de l'infart (com el *NWU*) (94,95,120), i els mètodes volumètrics. Aquests últims es poden aplicar sobre el mateix parènquima cerebral (per exemple, calculant el volum de l'infart) o detectant el desplaçament del LCR que provoca l'edema (com el Δ LCR, la ràtio de LCR entre l'hemisferi de l'infart i l'hemisferi no afectat, o la ràtio entre el volum de LCR i el volum intracranial) (97–99). Tots aquests són capaços de detectar l'edema de forma precoç, en la neuroimatge de control a les 24 hores de l'ictus, i han mostrat associació amb alguns marcadors clínics, com l'infart maligne. En el nostre treball posem de manifest que el Δ LCR no només s'associa amb marcadors clínics a curt termini, si no que també pot predir el pronòstic funcional i vital a mig termini. Altrament, encara que els mètodes densitomètrics o els volumètrics basats en el parènquima també permeten una avaluació precoç de l'edema, la seva interpretació es veu limitada en la presència de TH o extravasació de contrast, que són fenòmens molt freqüents en els pacients tractats amb TEV (106). Per exemplificar aquest fet, en el nostre estudi, l'avaluació de l'edema mitjançant el *NWU* va ser possible en menys d'un terç de la mostra. En canvi, l'edema avaluat per mètodes volumètrics basats en el LCR va estar disponible per la majoria dels pacients (85,6% mitjançant Δ LCR i 79,5% amb la ràtio de LCR), seguint la línia de les observacions prèvies (100). En comparació amb el Δ LCR, la ràtio de LCR entre els dos hemisferis té l'avantatge de poder-se mesurar emprant únicament la TC de control. Però, no resulta útil en els pacients que tenen lesions malàliques prèvies, asimetries ventriculars o altres

causes que provoquin una distribució asimètrica del LCR entre els dos hemisferis; pel que no és apta per un subgrup de pacients. Tenint això en consideració, considerem que el Δ LCR és el biomarcador d'imatge més adequat en els pacients amb IIA tractats amb TEV per la seva precisió i reproductibilitat en la majoria dels pacients.

Un altre aspecte significatiu del treball és que vam detectar variables basals i intraprocedimentals que s'associaren amb l'aparició d'edema cerebral. Entre els predictors d'edema potencialment modificables, cal destacar la recanalització exitosa com a factor protector i el major nombre de passades com a factor de risc. Aquests resultats es veuen recolzats amb algunes troballes prèvies, que apunten que l'edema podria ser secundari a una major lesió de la BHE agreujada per un major nombre de passades i que obtenir una major recanalització podria provocar una reducció de l'edema a través d'un major teixit en penombra rescatat (39,40,97,121,122). Presentar una pressió arterial sistòlica més elevada durant la TEV va mostrar també una associació amb l'edema cerebral. Com s'ha esmentat prèviament, el maneig de la pressió arterial durant i després del procediment és un dels temes en actiu debat en l'actualitat. Tot i que es creu que una major pressió arterial podria conduir a major edema, la relació exacta entre aquests fenòmens no es troba clarament definida (123). Amb tot això, creiem que calen nous assajos clínics per tal de garantir quins serien els nivells òptims de pressió arterial per minvar el risc de patir edema cerebral i millorar així el pronòstic dels pacients. En aquest sentit, el nostre treball posa de manifest que la volumetria de LCR, especialment emprant biomarcadors com el Δ LCR, seria una eina molt més adequada que el desplaçament de línia mitjana per avaluar l'edema en futures investigacions, com per exemple les que tractin sobre l'efecte de la pressió arterial.

Per últim, en el nostre treball vam proposar un llinar en el percentatge de canvi del Δ LCR que podria ser emprat com a marcador pragmàtic de seguretat i eficàcia després del TEV i, pot ser, servir com a biomarcador precoç en la consideració de teràpies actuals o emergents per l'edema cerebral.

Els punts forts d'aquest segon treball són el seu disseny prospectiu i multicèntric, emprant un nou biomarcador precoç, precís i automatitzat per avaluar i quantificar l'edema cerebral. No obstant, el nostre estudi té també certes limitacions. En primer lloc, encara que la volumetria de LCR va demostrar ser una mesura precoç i sensible dels diferents graus d'edema, la segmentació del LCR no és una mesura pura de l'edema cerebral, especialment en els pacients

amb alguns subtipus de TH (com les categories PH-2 o l'hemorràgia subaracnoïdal) o en els casos en que es produeix creixement de l'infart. En aquests casos, ΔLCR s'hauria d'interpretar més bé com una mesura de l'efecte de massa. Tot i que no disposarem d'informació sobre el volum d'infart en els pacients del nostre estudi per poder estudiar la seva influència en el ΔLCR , vam realitzar anàlisis de sensibilitat exclouent aquells pacients que presentessin algun tipus de TH que pogués interferir en l'avaluació de l'edema. En aquestes anàlisis, l'associació de ΔLCR amb el pronòstic no es va veure modificada. En segon lloc, per poder calcular el ΔLCR es necessiten dues TCs, la TC basal i la TC de control, que tinguin una suficient qualitat per a la seva avaluació. Pel contrari, el NWU o la ràtio de LCR es poden calcular únicament en la TC de control, sense necessitat de realitzar una comparació amb la TC basal. Encara així, en la nostra població, ΔLCR va ser el biomarcador més valorable donada l'elevada freqüència de lesions malàctiques prèvies o de TH que presentaren els pacients amb IIA tractats amb TEV. En tercer lloc, una altra limitació del ΔLCR és que no permet avaluar l'edema en ictus de fossa posterior. Finalment, algunes variables associades a formes greus d'edema no van ser recollides en el nostre estudi, com la freqüència d'infarts malignes o les hemicraniectomies realitzades.

CONCLUSIONS

7. CONCLUSIONS

- En pacients amb IIA de circulació anterior tractats amb TEV, patir una TH asimptomàtica, independentment del seu subtipus radiològic, s'associa amb un pitjor pronòstic funcional i una major mortalitat als tres mesos de seguiment.
- La TH, independentment del seu impacte clínic o aspecte radiològic en la fase aguda, hauria de considerar-se una variable de seguretat més pragmàtica després del TEV en futures investigacions.
- En pacients amb IIA de circulació anterior tractats amb TEV, l'edema cerebral precoç avaluat mitjançant Δ LCR, s'associa amb un pitjor pronòstic funcional als tres mesos de seguiment.
- La volumetria de LCR, i en concret el Δ LCR, resulten biomarcadors prometedors per avaluar i quantificar l'edema cerebral de forma precoç i precisa.

LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

8. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

Les troballes dels treballs que conformen aquesta tesi doctoral posen de manifest l'impacte que tenen en el pronòstic dues formes de dany de reperfusió precoces i sovint subclíniques, com són la TH asimptomàtica i l'edema cerebral avaluat per volumetria de LCR.

En primer lloc, creiem que caldria realitzar una validació externa dels nostres resultats en cohorts independents per confirmar la seva robustesa i avaluar la seva capacitat de ser generalitzable. En el cas de l'edema cerebral precoç, a l'haver estat avaluat mitjançant un mètode innovador com és la quantificació automatitzada del Δ LCR, caldria estudiar la seva associació amb el pronòstic en altres poblacions internacionals i, fins i tot, en subgrups de pacients amb ictus no sotmesos a teràpies de reperfusió. En aquest sentit, estem portant a terme una col·laboració amb l'equip d'investigadors de la Washington University de Saint Louis (Missouri, Estats Units) on es troben els impulsors del software que hem emprat per avaluar l'edema cerebral. L'objectiu d'aquesta col·laboració és intentar replicar els nostres resultats en cohorts internacionals amb un major nombre de pacients. En el cas de la TH asimptomàtica, en canvi, algunes troballes similars a les nostres ja havien estat reportades prèviament en altres contextos; pel que el nostre estudi aporta dades poblacionals que donen suport a la hipòtesi de que la TH asimptomàtica també té un paper pronòstic.

En segon lloc, considerem que la TH asimptomàtica hauria d'incorporar-se com una variable de seguretat més en els assajos clínics sobre TEV. Donat que és una troballa molt més freqüent que la TH simptomàtica i que hem observat una forta associació amb el pronòstic funcional i la mortalitat, considerem que per aconseguir optimitzar encara més els resultats clínics d'aquesta tècnica caldrien marcadors de seguretat menys grollers. D'altra banda, el fet de considerar la TH en general, independentment de la seva repercussió clínica o l'aspecte radiològic, resulta una mesura molt pragmàtica i fàcilment aplicable.

En tercer lloc, el desenvolupament i integració d'eines automatitzades de neuroimatge d'alta precisió, com és la detecció o quantificació de formes lleus d'edema cerebral a través de la volumetria de LCR, suposaria una milloria en el monitoratge i l'avaluació pronòstica dels pacients amb ictus. A més, degut a la seva capacitat de detecció precoç de l'edema, podria resultar útil

per a predir l'aparició de formes greus d'edema (com els infarts malignes) i guiar en la presa de decisions terapèutiques, com la craniectomia descompresiva. A banda, pel que fa a la recerca translacional, seria interessant explorar la correlació entre el Δ LCR i altres tècniques d'imatge avançades (per exemple, les basades en la permeabilitat a la RM cerebral) o altres indicadors plasmàtics de dany de la BHE (com algunes metal·loproteïnes), que aportessin informació sobre la fisiopatologia subjacent de l'edema cerebral.

En quart lloc, com que aquests dos biomarcadors tradueixen diferents graus de dany en la BHE, els factors de risc que hem detectat pels dos fenòmens es troben estretament relacionats entre sí. Entre tots, cal destacar el paper de la pressió arterial peri-procedimental com a factor modificable que podria tenir un paper en l'aparició de l'edema cerebral i la TH. Per a conèixer millor la relació entre el control hemodinàmic i el desenvolupament de dany de reperfusió, volem estudiar com influeix en l'aparició de l'edema i les diferents formes de TH, el control tensional realitzat després del TEV. Per a dur-ho a terme, volem fer una subanàlisi de l'estudi HOPE (A Randomized Trial on Hemodynamic Optimization of Cerebral Perfusion After Endovascular Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke) (124). L'estudi HOPE és un assaig clínic multicèntric liderat i coordinat per la Unitat d'Ictus del nostre hospital i finançat per l'Institut de Salut Carlos III a través dels seus projectes d'investigació clínica independent. Consisteix en ajustar el control de la pressió arterial en funció del grau de racanalització aconseguit al final de procediment endovascular per tal d'optimitzar el balanç entre la millora de la perfusió del teixit cerebral isquèmic i la disminució del dany de reperfusió.

Finalment, i seguint la línia del que s'ha esmentat amb anterioritat, considerem que intentar establir estratègies personalitzades en funció del perfil de risc de cada pacient podria ser una nova via per millorar els resultats clínics de les persones amb ictus isquèmic sotmesos a TEV.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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;44(7):2064–89.
2. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20 Suppl 2):S6–16.
3. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):272–81.
4. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1713–6.
5. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18–29.
6. Feigin VL, Abate MD, Abate YH, ElHafeez SA, Abd-Allah F, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(10):973–1003.
7. Varios Autores. Protocolo de Diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals. *Guies Mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia*: 04. 2018;145.
8. Ashraf H, Ashfaq H, Dawood MH, Kan Changez MI, Butt M, Ashraf A, et al. Sex disparities and trends in stroke incidence, prevalence, and mortality in the US and worldwide: Findings from the global burden of disease, 1990–2021. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2025;133.
9. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1. 2019;5(1):1–22.
10. World Health Organization. World health sWORLD HEALTH ORGANIZATION - World health statistics 2024. ISBN 9789240094703. tatistics 2024. 2024. 1–96 p.
11. Gabinete de prensa del INE. Nota de Prensa: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. Datos provisionales. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/pEDCM2023.htm>
12. Feigin VL, Owolabi MO, Feigin VL, Abd-Allah F, Akinyemi RO, Bhattacharjee N V., et al. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol*. 2023;22(12):1160–206.

13. Gerstl JVE, Blitz SE, Qu QR, Yearley AG, Lassarén P, Lindberg R, et al. Global, Regional, and National Economic Consequences of Stroke. *Stroke*. 2023;54(9):2380–9.
14. Chen C, Bivard A, Lin L, Levi CR, Spratt NJ, Parsons MW. Thresholds for infarction vary between gray matter and white matter in acute ischemic stroke: A CT perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(3):536–46.
15. De La Ossa NP, Sánchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millán M, Arenillas JF, Dorado L, et al. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology*. 2008;70(15):1238–43.
16. HP A, BH B, LJ K, J B, BB L, DL G, 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;24(1):35–41.
17. Diener HC, Easton JD, Hart RG, Kasner S, Kamel H, Ntaios G. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(8):455–65.
18. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):418–29.
19. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD000213.
20. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–8.
21. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016;47(9):2373–9.
22. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929–35.
23. Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, Thijs VN, Saver JL. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009;40(6):2079–84.
24. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–47.
25. Seners P, Turc G, Maier B, Mas JL, Oppenheim C, Baron JC. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(9):2409–12.

26. Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8–54.
27. Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, Magoufis G, Leker RR, Khatri P, et al. Intravenous Thrombolysis With Tenecteplase in Patients With Large Vessel Occlusions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(1):308–12.
28. Registre Codi Ictus Catalunya (CICAT). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) [Internet]. Available from: <https://aquas.gencat.cat/ca/fem/intelligencia-analitica/registre-cicat/resultats/cicat/>
29. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723–31.
30. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*. 2000;355(9216):1670–4.
31. Alwalid O. MCA - Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) illustration. *Radiopaedia.org*. 2019; Available from: <https://radiopaedia.org/cases/mca-alberta-stroke-program-early-ct-score-aspects-illustration>
32. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8):708–18.
33. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):11–21.
34. Alemseged F, Nguyen TN, Coutts SB, Cordonnier C, Schonewille WJ, Campbell BCV. Endovascular thrombectomy for basilar artery occlusion: translating research findings into clinical practice. *Lancet Neurol*. 2023 Apr 1;22(4):330–7.
35. Chen H, Lee JS, Michel P, Yan B, Chaturvedi S. Endovascular Stroke Thrombectomy for Patients With Large Ischemic Core: A Review. *JAMA Neurol*. 2024;81(10).
36. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg*. 2023;15(8).
37. Guisado-Alonso D, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Delgado-Mederos R, Camps-Renom P, Abilleira S, et al. Reasons for Not Performing Mechanical Thrombectomy: A Population-Based Study of Stroke Codes. *Stroke*. 2021;52(9):2746–53.

38. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, Demchuk AM, Martins SO, Mocco J, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022;399(10321):249–58.
39. Brooks G, Jafarov H, McDonough R, Austein F, Meyer L, Bechstein M, et al. Relationship between the degree of recanalization and functional outcome in acute ischemic stroke is mediated by penumbra salvage volume. *J Neurol*. 2021;268(6):2213–22.
40. Zhou Y, He Y, Yan S, Chen L, Zhang R, Xu J, et al. Reperfusion Injury Is Associated With Poor Outcome in Patients With Recanalization After Thrombectomy. *Stroke*. 2023;54(1):96–104.
41. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(13 Suppl 1).
42. Nie X, Leng X, Miao Z, Fisher M, Liu L. Clinically Ineffective Reperfusion After Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2023;54(3):873–81.
43. Elmadhoun A, Wang H, Ding Y. Impacts of futile reperfusion and reperfusion injury in acute ischemic stroke. *Brain Circ*. 2024;10(1):1–4.
44. Hassan AE, Shariff U, Saver JL, Goyal M, Liebeskind D, Jahan R, et al. Impact of procedural time on clinical and angiographic outcomes in patients with acute ischemic stroke receiving endovascular treatment. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(10):984–8.
45. Uniken Venema SM, Wolff L, Van Den Berg SA, Reinink H, Luijten SPR, Lingsma HF, et al. Time Since Stroke Onset, Quantitative Collateral Score, and Functional Outcome After Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 2022;99(15):E1609–18.
46. Sperring CP, Savage WM, Argenziano MG, Leifer VP, Alexander J, Echlov N, et al. No-Reflow Post-Recanalization in Acute Ischemic Stroke: Mechanisms, Measurements, and Molecular Markers. *Stroke*. 2023;54(9):2472–80.
47. Ng FC, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Thijs V, Wu T, et al. Prevalence and Significance of Impaired Microvascular Tissue Reperfusion Despite Macrovascular Angiographic Reperfusion (No-Reflow). *Neurology*. 2022;98(8):E790–801.
48. Miao Z, Luo G, Song L, Sun D, Chen W, Yao X, et al. Intra-arterial Tenecteplase for Acute Stroke After Successful Endovascular Therapy: The ANGEL-TNK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025;334(7):582–91.
49. Renu A, Millan M, San Roman L, Blasco J, Marti-Fàbregas J, Terceño M, 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):826–35.

50. Soldozy S, Dalzell C, Skaff A, Ali Y, Norat P, Yagmurlu K, et al. Reperfusion injury in acute ischemic stroke: Tackling the irony of revascularization. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023;225.
51. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *Int J Stroke.* 2015;10(2):143–52.
52. Chen S, Zhang J, Quan X, Xie Y, Deng X, Zhang Y, et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography to differentiate intracerebral hemorrhage from contrast extravasation after endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022;32(1):432–41.
53. Chen Z, Zhang Y, Su Y, Sun Y, He Y, Chen H. Contrast Extravasation is Predictive of Poor Clinical Outcomes in Patients Undergoing Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke in the Anterior Circulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(1).
54. Renú A, Amaro S, Laredo C, Román LS, Llull L, Lopez A, et al. Relevance of blood-brain barrier disruption after endovascular treatment of ischemic stroke: dual-energy computed tomographic study. *Stroke.* 2015;46(3):673–9.
55. Jesser J, Awounvo S, Vey JA, Vollherbst DF, Hilgenfeld T, Chen M, et al. Prediction and outcomes of cerebral vasospasm in ischemic stroke patients receiving anterior circulation endovascular stroke treatment. *Eur Stroke J.* 2023;8(3):684–91.
56. Ngankou EH, Gory B, Marnat G, Richard S, Bourcier R, Sibon I, et al. Thrombectomy Complications in Large Vessel Occlusions: Incidence, Predictors, and Clinical Impact in the ETIS Registry. *Stroke.* 2021;52(12):E764–8.
57. Shapiro SZ, Sabacinski KA, Mantripragada K, Shah SS, Stein AA, Echeverry NB, et al. Access-Site Complications in Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Prospective Trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(3):477–81.
58. Weinberg JH, Sweid A, Asada A, Schaefer J, Ruiz R, Kang KC, et al. Access Site Complications and Management of the Transradial Approach for Neurointerventions. *Neurosurgery.* 2022;91(2):339–46.
59. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and SYNTHESIS EXPANSION trials: A report from the Working Group of International Congress of Interventional Neurology. *J Vasc Interv Neurol.* 2014;7(1):56.
60. Yeo LLL, Jing M, Bhogal P, Tu T, Gopinathan A, Yang C, et al. Evidence-Based Updates to Thrombectomy: Targets, New Techniques, and Devices. *Front Neurol.* 2021;12:712527.
61. Sheth SA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* 2023;29(2):443–61.

62. Flottmann F, Brekenfeld C, Broocks G, Leischner H, McDonough R, Faizy TD, et al. Good Clinical Outcome Decreases With Number of Retrieval Attempts in Stroke Thrombectomy: Beyond the First-Pass Effect. *Stroke*. 2021;52(2):482–90.
63. Maros ME, Brekenfeld C, Broocks G, Leischner H, McDonough R, Deb-Chatterji M, et al. Number of Retrieval Attempts Rather Than Procedure Time Is Associated With Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage. *Stroke*. 2021;52(5):1580–8.
64. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4).
65. Ghozy S, Mortezaei A, Elfil M, Abdelghaffar M, Kobeissi H, Aladawi M, et al. Intensive vs Conventional Blood Pressure Control After Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):E240179.
66. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol*. 2021;12.
67. Maier B, Desilles JP, Mazighi M. Intracranial Hemorrhage After Reperfusion Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients. *Front Neurol*. 2020 Dec 11;11:599908.
68. Luff MK, Khezri N, Miralbes S, Naravetla B, Spiotta AM, Loehr C, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: hemorrhagic subtypes and symptomatic intracranial hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2025; 16;17(7):673-682
69. Neuberger U, Möhlenbruch MA, Herweh C, Ulfert C, Bendszus M, Pfaff J. Classification of Bleeding Events: Comparison of ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) and the New Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke*. 2017 Jul 1;48(7):1983–5.
70. Hao Y, Zhang Z, Zhang H, Xu L, Ye Z, Dai Q, et al. Risk of Intracranial Hemorrhage after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. *Interv Neurol*. 2017;6(1–2):57–64.
71. Tang G, Cao Z, Luo Y, Wu S, Sun X. Prognosis associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269(7):3470–81.
72. 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). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
73. 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). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51.
74. Von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The heidelberg bleeding classification: Classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981–6.

75. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317–29.
76. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos 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;369(9558):275–82.
77. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9834):2352–63.
78. Sun J, Lam C, Christie L, Blair C, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1079205.
79. Hu X, Zhou Y, Ospel J, Yao F, Liu Y, Wang H, et al. Intracranial hemorrhage in large vessel occlusion patients receiving endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase: A secondary analysis of the DIRECT-MT trial. *J Neurointerv Surg*. 2023;15(10):977–82.
80. Tian B, Tian X, Shi Z, Peng W, Zhang X, Yang P, et al. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke after Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2022;53(5):1674–81.
81. Cappellari M, Pracucci G, Saia V, Sallustio F, Casetta I, Fainardi E, et al. Predictors for hemorrhagic transformation and cerebral edema in stroke patients with first-pass complete recanalization. *International Journal of Stroke*. 2023;18(10):1238–46.
82. Dong S, Yu C, Wu Q, Xia H, Xu J, Gong K, et al. Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;52(4):363–75.
83. Van Der Ende NAM, Kremers FCC, Van Der Steen W, Venema E, Kappelhof M, Majoie CBLM, et al. Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Endovascular Stroke Treatment: External Validation of Prediction Models. *Stroke*. 2023;54(2):476–87.
84. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013;80(1):21–8.
85. Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012;43(6):1524–31.

86. Montalvo M, Mistry E, Chang AD, Yakhkind A, Dakay K, Azher I, et al. Predicting symptomatic intracranial haemorrhage after mechanical thrombectomy: the TAG score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1370–4.
87. Shen H, Ma Q, Jiao L, Chen F, Xue S, Li J, et al. Prognosis and Predictors of Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Large Vessel Occlusion Stroke. *Front Neurol*. 2022;12.
88. Toscano-Prat C, Martínez-González JP, Guasch-Jiménez M, Ramos-Pachón A, Martí-Fàbregas J, Blanco-Sanroman N, et al. Asymptomatic parenchymal haemorrhage following endovascular treatment: Impact on functional outcome in patients with acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2024 Feb 1;31(2).
89. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. *Stroke*. 2019;50(9):2619–25.
90. Ong CJ, Gluckstein J, Laurido-Soto O, Yan Y, Dhar R, Lee JM. Enhanced Detection of Edema in Malignant Anterior Circulation Stroke (EDEMA) Score. *Stroke*. 2017;48(7):1969–72.
91. Zhang X, Huang P, Zhang R. Evaluation and Prediction of Post-stroke Cerebral Edema Based on Neuroimaging. *Front Neurol*. 2022;12.
92. Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med*. 1986;314(15):953–8.
93. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology*. 1999;52(1):45–9.
94. Broocks G, Flottmann F, Scheibel A, Aigner A, Faizy TD, Hanning U, et al. Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction. *Stroke*. 2018;49(8):1906–12.
95. Cheng XQ, Shi JQ, Wu H, Zhu WS, Lu GM. Review of net water uptake in the management of acute ischemic stroke. *Eur Radiol*. 2022;32(8):5517–24.
96. Ghozy S, Amoukhteh M, Hasanzadeh A, Jannatdoust P, Shafie M, Valizadeh P, et al. Net water uptake as a predictive neuroimaging marker for acute ischemic stroke outcomes: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2024;34(8):5308–16.
97. Thorén M, Dixit A, Escudero-Martínez I, Gdovinová Z, Klecka L, Rand VM, et al. Effect of Recanalization on Cerebral Edema in Ischemic Stroke Treated With Thrombolysis and/or Endovascular Therapy. *Stroke*. 2020;51(1):216–23.
98. Kauw F, Bernsen MLE, Dankbaar JW, de Jong HWAM, Kappelle LJ, Velthuis BK, et al. Cerebrospinal fluid volume improves prediction of malignant edema after endovascular treatment of stroke. *Int J Stroke*. 2023;18(2):187–92.
99. Dhar R, Chen Y, Hamzehloo A, Kumar A, Heitsch L, He J, et al. Reduction in Cerebrospinal Fluid Volume as an Early Quantitative Biomarker of Cerebral Edema After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(2):462–7.

100. Dhar R, Kumar A, Chen Y, Begunova Y, Olexa M, Prasad A, et al. Imaging biomarkers of cerebral edema automatically extracted from routine CT scans of large vessel occlusion strokes. *Journal of Neuroimaging*. 2023 Jul 1;33(4):606–16.
101. Reinink H, Jüttler E, Hacke W, Hofmeijer J, Vicaut E, Vahedi K, et al. Surgical Decompression for Space-Occupying Hemispheric Infarction: A Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):208–16.
102. Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Intensive Care Med*. 1998;24(6):620–3.
103. Pillai DR, Dittmar MS, Baldaranov D, Heidemann RM, Henning EC, Schuierer G, et al. Cerebral ischemia-reperfusion injury in rats - A 3 T MRI study on biphasic blood-brain barrier opening and the dynamics of edema formation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2009;29(11):1846–55.
104. Iannotti F, Hoff J. Ischemic brain edema with and without reperfusion: An experimental study in gerbils. *Stroke*. 1983;14(4):562–7.
105. Nie X, Liu J, Yan B, Ng FC, Liu S, Wang Y, et al. Cerebral Edema Progression and Outcomes in Large Infarct Patients Undergoing Endovascular Thrombectomy. *Ann Neurol*. 2025; 98(2):258-269.
106. Ng FC, Yassi N, Sharma G, Brown SB, Goyal M, Majoie CBLM, et al. Cerebral Edema in Patients With Large Hemispheric Infarct Undergoing Reperfusion Treatment: A HERMES Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(11):3450–8.
107. Broocks G, Hanning U, Flottmann F, Schönfeld M, Faizy TD, Sporns P, et al. Clinical benefit of thrombectomy in stroke patients with low ASPECTS is mediated by oedema reduction. *Brain*. 2019;142(5):1399–407.
108. Van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, Berkhemer OA, Van Den Berg LA, Chalos V, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):464–8.
109. Van Der Steen W, Van Der Ende NAM, Luijten SPR, Rinkel LA, Van Kranendonk KR, Van Voorst H, et al. Type of intracranial hemorrhage after endovascular stroke treatment: association with functional outcome. *J NeuroInterv Surg*. 2023;15:971–6.
110. Constant D, Beaufils P, Preterre C, De Gaalon S, Labreuche J, Mazighi M, Di Maria F, et al. Prognosis and risk factors associated with asymptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of large vessel occlusion stroke: a prospective multicenter cohort study. *Eur J Neurol*. 2021;28(1):229–37.

111. Olivot JM, Finitis S, Lapergue B, Marnat G, Sibon I, Richard S, et al. Parenchymal Hemorrhage Rate Is Associated with Time to Reperfusion and Outcome. *Ann Neurol*. 2022 Nov 1;92(5):882–7.
112. Wang Y, Maeda T, You S, Chen C, Liu L, Zhou Z, et al. Patterns and Clinical Implications of Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Results From the ENCHANTED Study. *Neurology*. 2024;103(11):e210020.
113. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(5–6):294–304.
114. Seners P, Wouters A, Maier B, Boisseau W, Gory B, Heit JJ, et al. Role of Brain Imaging in the Prediction of Intracerebral Hemorrhage Following Endovascular Therapy for Acute Stroke. *Stroke*. 2023;54(8):2192–203.
115. Dai Z, Cao H, Wang F, Li L, Guo H, Zhang X, et al. Impacts of stress hyperglycemia ratio on early neurological deterioration and functional outcome after endovascular treatment in patients with acute ischemic stroke. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 26;14:1094353.
116. Li L, Campbell B, Romoli M, Miao Z, Huo X, Liu R, et al. Effect of Hyperglycemia at Presentation on Outcomes in Acute Large Artery Occlusion Patients Treated With Solitaire Stent Thrombectomy. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:71.
117. Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V, Journée C, Delbosc S, Ducroux C, et al. Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation. *Stroke*. 2017;48(7):1932–40.
118. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, Von Kummer R. “Malignant” middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*. 1996;53(4):309–15.
119. Foroushani HM, Hamzehloo A, Kumar A, Chen Y, Heitsch L, Slowik A, et al. Quantitative Serial CT Imaging-Derived Features Improve Prediction of Malignant Cerebral Edema after Ischemic Stroke. *Neurocrit Care*. 2020;33(3):785–92.
120. Kumar A, Chen Y, Corbin A, Hamzehloo A, Abedini A, Vardar Z, et al. Automated Measurement of Net Water Uptake From Baseline and Follow-Up CTs in Patients With Large Vessel Occlusion Stroke. *Front Neurol*. 2022 Jun 27;13.
121. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, Alves HCBR, Berkhemer OA, Van Den Berg L, et al. Association of Reperfusion With Brain Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Secondary Analysis of the MR CLEAN Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):453–61.
122. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, Jahan R, Jovin TG, Majoie CBLM, et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(5):433–8.

123. Gu Y, Zhou C, Piao Z, Yuan H, Jiang H, Wei H, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci.* 2022;16.
124. Camps-Renom P, Guasch-Jiménez M, Martínez-Domeno A, Prats-Sánchez L, Ramos-Pachón A, Álvarez-Cienfuegos J, et al. A Randomized Trial on Hemodynamic Optimization of Cerebral Perfusion after Successful Endovascular Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke (HOPE). *Cerebrovasc Dis.* 2025;54(4):559–66.
125. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten H, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604–7.
126. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007;38(3):1091–6.
127. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, Von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke.* 2013;44(9):2650–63.
128. Goyal M, Fargen KM, Turk AS, Mocco J, Liebeskind DS, Frei D, et al. 2C or not 2C: defining an improved revascularization grading scale and the need for standardization of angiography outcomes in stroke trials. *J Neurointerv Surg.* 2013;6(2):83.

ANNEXES

10. ANNEXES

10.1. Annex 1. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a. Nivel de conciencia	Alerta Somnolencia Obnubilación Coma	0 1 2 3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0 1 2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0 1 2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo-vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal Paresia parcial de la mirada Paresia total o desviación forzada	0 1 2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	Normal Hemianopsia parcial Hemianopsia completa Ceguera bilateral	0 1 2 3
4. Paresia facial	Normal. Paresia leve (asimetría al sonreír.) Parálisis total de músc. facial inferior Parálisis total de músc facial superior e inferior.	0 1 2 3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1ª la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10". Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 10". Hay movimiento pero no vence gravedad. Parálisis completa.. Extremidad amputada o inmovilizada	0 1 2 3 4 9
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1ª la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5". Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 5". Hay movimiento pero no vence gravedad. Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	0 1 2 3 4 9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir dismetría: 0 pt.	Normal. Ataxia en una extremidad. Ataxia en dos extremidades.	0 1 2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal Leve o moderada hipoestesia. Anestesia.	0 1 2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal. Afasia leve o moderada. Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	0 1 2 3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal. Leve, se le puede entender. Grave, ininteligible o anartria. Intubado. No puntúa.	0 1 2 9
11. Extinción-Negligencia- Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal. Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	0 1 2
TOTAL		

10.2. Annex 2. Escala de Rankin modificada (mRS) (125,126)

Grau	Descripció
0	Cap símptoma.
1	Sense discapacitat significativa, capaç de dur a terme qualsevol tasca.
2	Discapacitat lleu. Incapaç de realitzar alguna de les activitats prèvies però capaç de fer-se càrrec sense ajuda dels seus assumptes personals.
3	Discapacitat moderada. Requereix una mica d'ajuda, però pot caminar sense assistència.
4	Discapacitat moderadament greu. Incapaç de caminar sense assistència d'una altra persona, no és capaç d'atendre les seves necessitats corporals sense ajuda.
5	Discapacitat greu. Enllitat, incontinent i amb requeriments de cures i atenció constant.
6	Mort.

10.3. Annex 3. Escala modified Treatment In Cerebral Infarction (mTICI) (127,128)

Puntuació	Descripció
0	Sense perfusió o flux anterògrad més enllà de l'oclusió.
1	Existeix pas de contrast més enllà de l'oclusió però és mínim.
2	Perfusió incompleta. 2a Alguna perfusió. Ompliment de <50% del territori vascular. 2b Perfusió substancial. Ompliment de ≥50% del territori vascular. 2c Perfusió gairebé completa, a excepció de flux lent o petits èmbolus en artèries corticals distals
3	Perfusió completa