

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Revisión bibliográfica sobre protocolo de tomografía de perfusión cerebral en
pacientes adultos con evento cerebral vascular isquémico

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad
en Radiología e Imágenes Médicas para optar por el grado y título de Médico
Especialista en Radiología e Imágenes Médicas

Dr. Luis Andrés Aguilar Castro

Médico Residente de Radiología e Imágenes Médicas

Código 14483

Universidad de Costa Rica

Carné B10102

San José, Costa Rica

2022

Dedicatoria

A mis padres, Margarita Castro Bonilla y Luis Aguilar Piña, y a mi hermano, Pablo Aguilar Castro, por haberme dado todo.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Ruíz Badilla, por su mentoría durante este proyecto y durante la residencia.

Al Dr. Manuel Hernández Gaitán y todos los especialistas profesores del posgrado de Radiología de la Universidad de Costa Rica, por siempre trabajar hacia la constante mejora de la radiología costarricense.

Al Dr. Luis Arroyo Wong, por enseñarme a buscar siempre algo nuevo que aprender en cada caso.

A mis residentes mayores y menores durante toda la residencia, por enseñarme tanto sobre radiología y sobre la vida.

A la Dra. Pamela Escamilla León-Paez, por su apoyo incondicional en este proceso.

**"Esta revisión bibliográfica fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Radiología e Imágenes Médicas de la Universidad de Costa Rica, como
requisito para optar por el grado académico y título de Médico Especialista en
Radiología e Imágenes Médicas"**



Dr. Carlos Ruiz Badilla

Asistente Especialista en Radiología e Imágenes Médicas

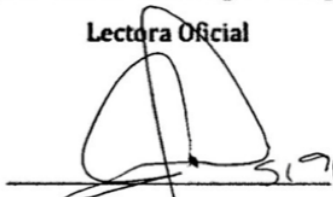
Tutor



Dra. Bianca Umaña Araya

Asistente Especialista en Radiología e Imágenes Médicas

Lectora Oficial

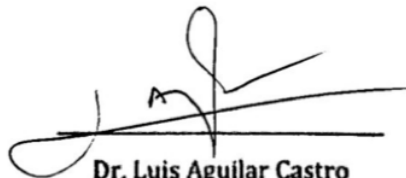


Dr. Manuel Hernández Gaitán

Asistente Especialista en Radiología e Imágenes Médicas

Neuroradiólogo Intervencionista

**Coordinador Nacional del Programa de Posgrado en Radiología e Imágenes Médicas
de la Universidad de Costa Rica**



Dr. Luis Aguilar Castro

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Luis Andrés Aguilar Castro, con cédula de identidad 1-1447-0249, en mi condición de autor del TFG titulado Revisión bibliográfica sobre protocolo de tomografía de perfusión cerebral en pacientes adultos con evento cerebral vascular isquémico

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenido

Tabla de contenido

<i>Dedicatoria</i>	<i>ii</i>
<i>Agradecimientos</i>	<i>iii</i>
<i>Índice de tablas</i>	<i>vii</i>
<i>Abreviaturas y siglas</i>	<i>viii</i>
<i>Resumen</i>	<i>ix</i>
<i>Capítulo I: Metodología</i>	<i>1</i>
<i>Capítulo II</i>	<i>3</i>
Introducción	3
Justificación del problema	4
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
<i>Capítulo III: Marco teórico</i>	<i>5</i>
Definición	5
Epidemiología	5
Factores de riesgo	6
Fisiopatología	7
Reflejo fisiopatológico en los estudios de imagen	8
Clínica	10
Diagnóstico y tratamiento	10
Principios de la tomografía de perfusión cerebral	16
Especificaciones del examen	18
Parámetros técnicos	18
Control de calidad	22
Otros usos de la CTP	22
Limitantes y retos futuros	23
<i>Capítulo IV</i>	<i>24</i>
Conclusiones	24
<i>Bibliografía</i>	<i>25</i>

Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros técnicos óptimos según bibliografía consultada.	21
--	----

Índice de figuras

Figura 1. Valoración e indicaciones para trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico agudo.....	15
---	----

Abreviaturas y siglas

ACI: arteria carótida interna

ACM: arteria cerebral media

ATP: adenosín trifosfato

CTA: angiotomografía por sus siglas en inglés

CTP: tomografía de perfusión por sus siglas en inglés

DWI: imagen ponderada por difusión por sus siglas en inglés

ECV: evento cerebral vascular

LVO: oclusión de vaso mayor por sus siglas en inglés

MRA: angio-resonancia magnética por sus siglas en inglés

NCT: tomografía no contrastada por sus siglas en inglés

TOF: tiempo de vuelo, por sus siglas en inglés

PWI: imagen ponderada por perfusión, por sus siglas en inglés

Resumen

El siguiente trabajo consiste en una revisión bibliográfica cuyo objetivo es determinar la utilidad clínica de la tomografía de perfusión cerebral en pacientes adultos con diagnóstico de evento cerebral vascular, así como detallar las distintas variantes que se pueden establecer en su protocolo de realización para optimizar la fiabilidad diagnóstica del mismo y someter al paciente a la menor cantidad de dosis de radiación y medio de contraste posible.

Abstract

The following work is a literature review with the goal of outlining the clinical utility of computed tomography perfusion of the brain in adult patients with the diagnosis of stroke, and specifying the multiple variants which can be incorporated in its protocol to optimize the diagnostic precision of the study, while submitting the patient to the lowest radiation dose and contrast media volume attainable.

Capítulo I: Metodología

Tipo de estudio: Transversal cualitativo.

Lugar de estudio: No aplica.

Objeto de estudio: Protocolo de tomografía de perfusión cerebral en pacientes adultos con evento cerebral vascular isquémico.

Población y muestra: No aplica.

Fuentes de información

Primaria: artículos de investigación.

Secundaria: revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías clínicas, artículos de revisión.

Criterios de inclusión

Publicados entre las fechas de 2012-2022 para valorar el estado actual de la cuestión, con una segunda búsqueda incluyendo fechas desde 1980 para establecer contexto.

Idioma español o inglés.

Estudios o artículos que informan sobre tomografía de perfusión cerebral.

Estudios o artículos que informan sobre enfermedad cerebral vascular.

Pregunta de investigación

La pregunta de investigación es ¿Cuáles son los parámetros técnicos óptimos para realizar una tomografía de perfusión cerebral en pacientes adultos siendo evaluados por evento cerebral vascular?

Procedimiento para la recolección de información

Considerando los criterios de inclusión establecidos, se realizó una búsqueda en bases de datos, buscadores científicos y revistas médicas como American Journal of Roentgenology, Cochrane, Medline, PubMed, Science Direct, Radiographics, Radiology, utilizando palabras clave como “tomografía de perfusión cerebral”, “ictus”, “evento cerebral vascular”, “reperfusión”, “ct perfusion”, “stroke”, “endovascular therapy”, “ischemic penumbra”, con los operadores de búsqueda “AND”, “OR”, “NOT” con el objetivo de encontrar la información y contenido más pertinente con el objetivo de investigación.

Una vez recopilados los artículos pertinentes, se procedió a seleccionar los más adecuados para esta investigación basados en los criterios de inclusión establecidos. Luego de seleccionar dichos artículos se realiza una revisión y análisis del título y resumen para asegurar su idoneidad y proceder a la lectura completa.

Procesamiento y técnica de análisis de la información

El análisis de la información fue facilitado previamente agrupando los artículos según título, análisis y tipo de publicación.

Capítulo II

Introducción

El ictus o evento cerebral vascular (ECV) es una de las patologías con mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una incidencia significativa tanto en países en vías de desarrollo como países desarrollados. La carga socioeconómica que implica abarca desde la atención prehospitalaria de la enfermedad, hasta la pérdida de años de vida adaptados a la discapacidad tras el evento, significando un peso importante sobre el sistema de salud y la población.

El desarrollo de terapias de perfusión cerebral abre un panorama prometedor para el desenlace funcional de los pacientes que sufren esta enfermedad, sin embargo su éxito depende ampliamente de la adecuada selección de los pacientes.

La tomografía de perfusión cerebral (CTP) es un método de evaluación con múltiples beneficios que permite la identificación de zonas de daño reversible e irreversible con una alta precisión, necesaria para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo no es una modalidad de imagen inocua, ya que implica una dosis de radiación considerable y la utilización de medio de contraste, así como un gasto económico considerable para cualquier sistema de salud.

La presente revisión bibliográfica sobre el protocolo de tomografía de perfusión cerebral en pacientes adultos con evento cerebral vascular isquémico tiene como objetivo determinar los parámetros idóneos para la realización de una CTP que provea una adecuada fiabilidad diagnóstica, utilizando la menor cantidad posible de medio de contraste y dosis de radiación.

Justificación del problema

La eventual llegada al país de tomógrafos más modernos permitirá en el futuro tener un acceso fácil a estudios de CTP, por lo que es importante tener herramientas que permitan determinar que los mismos tengan una indicación adecuada, cumplan con los parámetros diagnósticos necesarios, y sean realizados con la menor exposición a radiación ionizante y medio de contraste posible en beneficio de los pacientes.

Objetivo general

Estudiar el protocolo de tomografía de perfusión cerebral en pacientes con diagnóstico de evento cerebral vascular isquémico.

Objetivos específicos

1. Describir la utilidad clínica de la CTP en los pacientes adultos con diagnóstico de ECV isquémico.
2. Definir los parámetros técnicos de la CTP en los pacientes adultos con diagnóstico de ECV isquémico según lo descrito en la literatura médica mundial.
3. Detallar las variaciones que se pueden realizar en un protocolo de CTP para reducir la dosis de radiación y contraste.

Capítulo III: Marco teórico

Evento cerebral vascular

Definición

El término ictus o ECV clásicamente se ha referido a un déficit neurológico producido por una injuria vascular, ya sea infarto, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea. Su uso no ha sido totalmente estandarizado a lo largo de los años por lo que instituciones como AHA/ASA han propuesto una definición actualizada amplia que incluye infarto de sistema nervioso central (SNC), ictus isquémico, infarto silencioso de SNC, hemorragia intracerebral, entre otras, según hallazgos clínicos, anatomopatológicos y por imagen. (1) Para efectos de esta revisión, el término, cuando no especificada otra situación, se utiliza para el ictus isquémico, que es el más pertinente al protocolo estudiado.

Epidemiología

El ictus es responsable de hasta un 5% de los años de vida ajustados a discapacidad, y 10% de todas las muertes a nivel mundial. (2) A nivel global el riesgo estimado de por vida de sufrir un ictus es de 24,9%, siendo 18,3% el riesgo de ictus isquémico y de 8,2% el riesgo de ictus hemorrágico. Los países más afectados son los de bajos y medianos ingresos, sin embargo se tienen más datos epidemiológicos sobre el perfil de la enfermedad en países desarrollados. (3)

En Costa Rica también es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. En un estudio de la unidad especializada de ictus agudo de uno de los hospitales más grandes del país, se documentó que un 72,9% de los diagnósticos fueron isquémicos, 20,5% hemorrágicos y el resto por otras causas con diagnósticos no especificados. La edad promedio de los pacientes concordó con los datos de países desarrollados, fenómeno que podría ser explicado por el alto porcentaje de la población

que tiene control de su riesgo cardiovascular gracias al acceso a la atención primaria brindada por la Caja Costarricense de Seguro Social. (4) En otro de los principales centros se encontró que un 93,4% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo, siendo la hipertensión arterial el más prevalente. La estancia hospitalaria promedio fue de 8,98 días, un 17% de los pacientes presentó complicaciones, y la mortalidad intrahospitalaria fue de 6,1%. Algunas de las complicaciones asociadas fueron infección del tracto urinario, bronconeumonía, transformación hemorrágica, necesidad de ventilación mecánica asistida. (5)

Factores de riesgo

En poblaciones costarricenses los principales factores de riesgo asociados han sido la hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, ictus previo, fumado y fibrilación atrial. Se observó una prevalencia mayor en la población masculina, que podría atribuirse al fumado y menor disposición individual para asistir a consultas de salud. Los pacientes mayores presentaron mayor hipertensión y fibrilación atrial, lo que explica su mayor porcentaje de enfermedad del subtipo aterotrombótico y cardioembólico. (4)

Fisiopatología

La disminución o interrupción del flujo sanguíneo cerebral lleva a la depleción de oxígeno, que tiene como consecuencia más significativa la reducción en la producción del ATP, necesario para la función neuronal usual. Esta disrupción de la función neuronal conlleva consecuencias celulares y moleculares diversas, que eventualmente desembocan en procesos de muerte celular. (6)

En la fase aguda el daño se da principalmente por la disminución de la energía disponible por debajo del umbral de mantenimiento celular (~20% del valor preoclusión), lo que provoca que las bombas iónicas transmembrana disfuncionen, llevando a aumento en el sodio intracelular y potasio extracelular, así como influjo de calcio, causando edema osmótico y depolarización terminal de las membranas. (7)

Durante las primeras horas de un infarto clásicamente se han reconocido tres regiones: 1) el núcleo isquémico, con infarto definitivo; 2) la penumbra isquémica, que será reclutada por el núcleo si no hay reperusión; 3) una región de oligemia, en la que la reducción de flujo no es suficiente para resultar en infarto. En un período de horas (< 24 h) la penumbra será reclutada irreversiblemente. (8)

La definición de penumbra isquémica de Astrup y Simon en 1981 la establecía como “la región de flujo sanguíneo cerebral reducido con ausencia de potenciales eléctricos espontáneos o inducidos, que aún mantenía homeostasis iónica y potenciales eléctricos transmembrana”. (9) Desde entonces el estudio de la penumbra se ha dirigido con el objetivo de salvar este tejido.

Se postula que una lesión secundaria se da después de este período mediada por mecanismos inflamatorios, conocida como “penumbra inflamatoria”, la cual es objeto de estudio ante la posibilidad de tratamiento inmunomodulador. (8)

Reflejo fisiopatológico en los estudios de imagen

Cambios en el flujo vascular cerebral a diferentes umbrales catalizan distintos eventos patológicos que pueden tener representación en estudios de imagen. En la fase hiperaguda los hallazgos por imagen más importantes se pueden encontrar con el uso de imágenes ponderadas en difusión (DWI) o por la identificación de trombos intraluminales. En regiones con flujo $< 30 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ se da una redistribución de fluido desde el espacio extracelular al interior de las células que desemboca en edema celular o “citotóxico”, que impide la difusión de protones pero no afecta la radiodensidad, por lo que se podrían documentar con DWI, sin que se refleje como cambios en la densidad tomográfica, lo que hace al DWI la modalidad más sensible en la detección de isquemia aguda. Además, la reversión en la zona de restricción a la difusión rara vez es significativa por al menos una semana, por lo que las imágenes DWI proporcionan una medición confiable del núcleo del infarto. (10) En la tomografía no contrastada (NCT) los cambios más tempranos se dan por aumento en el contenido líquido del área infartada que puede llevar al borramiento de estructuras anatómicas normales, causando signos como la pérdida del lazo insular, borramiento del núcleo lentiforme y pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca, sin embargo dichos signos pueden presentarse incluso hasta 8 horas después, por lo que su verdadera utilidad está en descartar hemorragias con una alta sensibilidad. (11) Otro signo agudo que puede encontrarse en un estudio no contrastado es el de la arteria cerebral media (ACM) hiperdensa, la cual es un signo indirecto de infarto dado por la presencia de un trombo intraluminal, sin embargo solo se aprecia hasta en un 50% de los casos. (11)

Cuando el flujo es $< 15 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ sobrepasa el umbral de tolerancia de las neuronas y se da una redistribución de fluido desde los capilares al espacio extracelular, este edema iónico sí se refleja en la radiodensidad por lo que puede observarse e incluso cuantificarse en una NCT, y además ocasiona prolongación de los tiempos de relajación en las secuencias de resonancia magnética (MRI) ponderadas en T1 y T2, siendo estas últimas más sensibles (90%). (10)

En la fase subaguda (2-14 días), la pérdida de la barrera hematoencefálica y la rotura de células turgentes generan un aumento en el volumen de fluido extracelular, lo que se ve reflejado en cambios macroscópicos en las imágenes como borramiento de surcos, efecto de masa e incluso herniaciones. (11)

La fase crónica se caracteriza por restauración de la barrera hemato-encefálica, resolución del edema vasogénico y limpieza del tejido necrótico. Los cambios macroscópicos que se reflejan en las imágenes son atrofia, gliosis, formación de cavidades y dilatación compensatoria de los ventrículos. Puede darse calcificación y deposición de hemosiderina. (11)

Un hallazgo que puede encontrarse tanto en la fase subaguda como crónica es la necrosis laminar cortical, que representa isquemia neuronal, gliosis y deposición de macrófagos. Se refleja principalmente como hiperintensidad en T1 y en imágenes con recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR), visible dos semanas después del infarto y con pico aproximadamente a los dos meses. (12)

El estado de la circulación colateral puede valorarse con estudios vasculares como angiotomografía (CTA) o angioresonancia (MRA), y es aceptado que un pobre sustrato basal de colaterales correlaciona con un núcleo isquémico mayor y peores resultados funcionales. (13)

Clínica

El diagnóstico del ictus en la atención primaria, basado en la historia clínica y examen físico es muy sensible en examinadores con experiencia, alcanzando hasta un 92% de sensibilidad. (14)

El hallazgo más común en la historia clínica de los pacientes es la instauración aguda de síntomas, y los hallazgos más frecuentes en el examen físico son la paresia unilateral y la disartria. Otros síntomas confiables son la sensación subjetiva de debilidad en extremidades, y signos la disfasia, disartria y marcha hemiparética-atáxica. (15)

Presentaciones atípicas que pueden confundir a los clínicos y desembocar en un diagnóstico tardío son la debilidad y fatiga, alteración del estado mental, síncope, alteración de la marcha y sensación de vértigo, y urgencias hipertensivas.(15)

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico y tratamiento del ECV se basa en la premisa de que “el tiempo es cerebro”, por lo que las principales guías han establecido flujos de trabajo basados en el tiempo y recursos disponibles según el centro de atención en el que se maneje. (16) Es la responsabilidad de cada equipo de trabajo conocer los recursos materiales y humanos con los que cuenta su centro, para así establecer algoritmos de trabajo que se ajusten a un uso racional y efectivo de los mismos, siempre en vista de obtener los mejores resultados para los pacientes. Las distintas guías de manejo clínico como las de AHA/ASA establecen con claridad los tipos de equipo de trabajo que se pueden establecer según los niveles de atención. Los pormenores de las distintas modalidades de reperfusión disponibles escapan el ámbito de este texto, se mencionan los conceptos asociados a las imágenes más relevantes.

En el ámbito prehospitalario existen varias pruebas diagnósticas rápidas que permiten identificar rápidamente los síntomas de un ECV, como las pruebas RACE, ACT-FAST, que permiten al personal prehospitalario y de emergencias hacer un diagnóstico, determinar severidad e incluso estimar la probabilidad de presencia de oclusión de

grandes vasos (LVO) en segundos, para así iniciar con los protocolos de atención específicos según el área de atención y recursos disponibles, evitando atrasos en la atención y reperusión de los pacientes. (17,18)

Una vez identificado un paciente con diagnóstico presuntivo de ictus, el siguiente paso es descartar entidades imitadoras, como las alteraciones tóxico-metabólicas, eventos migrañosos, convulsiones, etcétera.

Escala como la de NIHSS ayudan a cuantificar el grado de daño neurológico y evaluar su evolución en el tiempo, identificar pacientes candidatos para las distintas opciones terapéuticas, y predecir el potencial de complicaciones en cada paciente.

El uso de exámenes de imágenes en el ictus agudo está orientado hacia determinar si los pacientes son candidatos a las distintas opciones terapéuticas. En la ventana aguda las neuroimágenes deben utilizarse en la valoración de pacientes con ictus isquémico o ataque transitorio isquémico (TIA). Los estudios de imagen, en sus distintas modalidades, tienen muchos objetivos valiosos: distinguir isquemia de hemorragia, descartar patologías imitadoras, evaluar el estado de la vasculatura cervical e intracranial, estimar el volumen del núcleo isquémico y la penumbra, y con estos datos guiar la posibilidad de intervenciones agudas. El análisis detallado de las otras modalidades de imagen escapa los objetivos de esta revisión, sin embargo a continuación se expone un resumen sobre la utilidad de las mismas.

La tomografía no contrastada (NCT) es una excelente herramienta para la valoración aguda del ictus, debido a su amplia disponibilidad, costo relativamente bajo, velocidad de ejecución y alta sensibilidad para descartar patología hemorrágica. Además puede demostrar signos como el cóagulo hiperdenso que orientan hacia LVO. (19) El Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) es una herramienta adjunta desarrollada para la valoración de la NCT, que basado en la utilización de dos imágenes axiales asigna un puntaje en 10 regiones de interés de la vasculatura de la MCA. La principal utilidad del ASPECTS es predecir el resultado funcional de los pacientes pre-tratamiento con terapia trombolítica. (20) Las principales limitaciones del ASPECTS son la variabilidad interobservador, especialmente entre evaluadores poco experimentados. (21) Algunos estudios han sugerido que la aplicación del puntaje ASPECTS a las imágenes fuente obtenidas para CTP es más sensible y específico que al

aplicarlo en imágenes fuente de CTA y NCT para identificar infarto irreversible y predecir resultados funcionales. (22)

La angiotomografía cerebral (CTA) es un estudio contrastado que se basa en la adquisición de imágenes tras la administración de un bolo rápido de contraste intravenoso. La misma permite una valoración detallada de las estructuras arteriales cervicales e intracraneales, con una alta sensibilidad y especificidad para detectar estenosis y oclusión de las mismas; este aspecto es fundamental en la utilización de la CTP pues el diagnóstico de LVO de la circulación anterior, asociado a otros criterios de elegibilidad, es una de las principales indicaciones para la realización de estudios de perfusión. (23) Otros beneficios posibles de la utilización de la CTA en la evaluación aguda de ictus son descartar patologías imitadoras, tamizar por estenosis carotídea extracraneal, y la valoración del flujo colateral al utilizar estudios multifásicos. (24)

La CTP, dado que es el objeto de revisión de este trabajo, se amplía en la siguiente sección.

Los protocolos de resonancia magnética (MR) por lo general incluyen imágenes ponderadas en T1, T2, Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR), Gradient Recall Echo (GRE), y ponderadas en difusión (DWI), lo cual es suficiente para distinguir entre injurias isquémicas o hemorrágicas. Además la MRI tiene la ventaja de que las secuencias DWI son más sensibles en la detección de isquemia aguda que la NCT, siendo capaz de detectar cambios por isquemia desde los 3-30 minutos, por lo que en centros en que tenga una disponibilidad inmediata podría obviar la necesidad de estudios tomográficos no contrastados. (25) Además, el concepto de la discordancia DWI-FLAIR permite identificar infartos hiperagudos, lo que abre la posibilidad de realizar ensayos para el tratamiento de ictus con período ventana desconocido. (26)

La MR también cuenta con una secuencia de perfusión (PWI), que es análoga a la CTP, con las diferencias obvias dadas por la distinta modalidad de imagen, pero basada en los mismos principios de análisis del tejido. Su principal uso se da con la discordancia PWI-DWI para la selección de pacientes candidatos a trombectomía mecánica.

La angio-resonancia magnética (MRA) sirve para detectar oclusión o estenosis arterial, ya sea con técnica de tiempo de vuelo (TOF) o contrastada. Dependiendo de la

disponibilidad en cada centro puede realizarse como parte del protocolo inicial, en lugar de la CTA o DSA, con buena sensibilidad y especificidad. (27)

La angiografía de substracción digital (DSA) es un método que consiste en la evaluación de las arterias cervicales y cerebrales a través de inyecciones selectivas de medio de contraste con catéteres intra-arteriales, siendo considerado el *gold standard* para su evaluación. Sin embargo, en el período agudo su uso es limitado debido a su disponibilidad, y al hecho de que al ser un método invasivo tiene una probabilidad de complicaciones, baja pero no despreciable en comparación con los métodos no invasivos disponibles. (23)

Los métodos ultrasonográficos, como el doppler carotídeo y transcraneal, no tienen uso en el período agudo de la valoración de pacientes con ictus, su utilidad principal está en el tamizaje y la estratificación de riesgo electiva.

Para los pacientes con ictus isquémico agudo la primera línea de tratamiento, siempre que se pueda administrar en menos de 4,5 horas desde su último período conocido de bienestar, es la terapia trombolítica intravenosa, con alteplasa o tenecteplasa. La misma se puede administrar incluso en los pacientes que son considerados para trombectomía mecánica. (16)

La trombectomía mecánica es una opción terapéutica para aquellos pacientes cuyo ictus se deba a una LVO y que puedan ser tratados en un período menor a 24 horas desde su último período de bienestar conocido. Además del período de ventana deben cumplir otros requisitos generales: núcleo isquémico pequeño, ausencia de hemorragia, LVO documentada por imágenes, centro de atención con experiencia, NIHSS ≥ 6 puntos.

En el caso de los pacientes en la ventana temprana (dentro de 6 horas desde el inicio de síntomas), existen muchos estudios, como el ESCAPE (28), EXTEND (29), MR-CLEAN (30), REVASCAT (31), SWIFT-PRIME (32), THRACE (33), que han demostrado el beneficio de perfusión con trombectomía mecánica durante la misma. El uso de imágenes en la selección de pacientes fue variado entre dichos estudios, en el caso de REVASCAT solo se utilizó el ASPECTS en NCT, mientras que en MR-CLEAN y THRACE, solo se guió el tratamiento con NCT y CTA. ESCAPE utilizó como parámetro adjunto la circulación colateral medida en CTA multifásica. Las imágenes avanzadas de perfusión

(tanto PWI como CTP) se utilizaron en EXTEND y SWIFT-PRIME para determinar el volumen del núcleo isquémico.

En el caso de la ventana tardía (entre 6-24 horas), existen dos estudios que han abierto la posibilidad del tratamiento durante la misma, basados en criterios de selección que incluyen imágenes avanzadas, se trata de DAWN (34) y DEFUSE-3 (35).

En el caso de DAWN, encontró que los pacientes con ictus agudo que contaban con entre 6-24 horas desde el último período de bienestar conocido y que contaran con un mismatch entre déficit clínico e infarto, los resultados con respecto a discapacidad, fueron mejores con terapia endovascular y tratamiento estándar, que solo con tratamiento estándar. El estado de perfusión en estos pacientes se midió tanto con CTP como con RM. (34) Los criterios específicos de elegibilidad que postulan son los siguientes: terapia trombolítica intravenosa fallida o contraindicada, déficit en la escala de NIHSS ≥ 10 puntos, ausencia de discapacidad significativa previa al ictus, oclusión intracraneal de la arteria carótida interna (ACI) o el segmento M1 de la ACM, y una discordancia entre clínica y el volumen del infarto según la edad. (34)

El estudio DEFUSE-3 encontró que la trombectomía en ictus isquémico de 6 a 16 horas después del último estado de bienestar conocido del paciente, terminó en mejores resultados funcionales para los pacientes que la terapia médica estándar por si sola, en pacientes con oclusión proximal de la ACM o ACI y una región de tejido isquémico pero no infartado. (35) Los criterios de elegibilidad específicos son: déficit en la escala de NIHSS ≥ 6 puntos, discapacidad pre-ictus leve o ausente, oclusión de la ACI cervical o intracraneal o el segmento M1 de la ACM, un perfil meta de discordancia (núcleo isquémico < 70 ml, índice de discordancia $> 1,8$, y volumen de discordancia > 15 ml) (35). Ambos estudios utilizaron la escala de Rankin modificada para valorar los resultados primarios. La figura 1 muestra un flujograma sugerido para la selección de los pacientes.

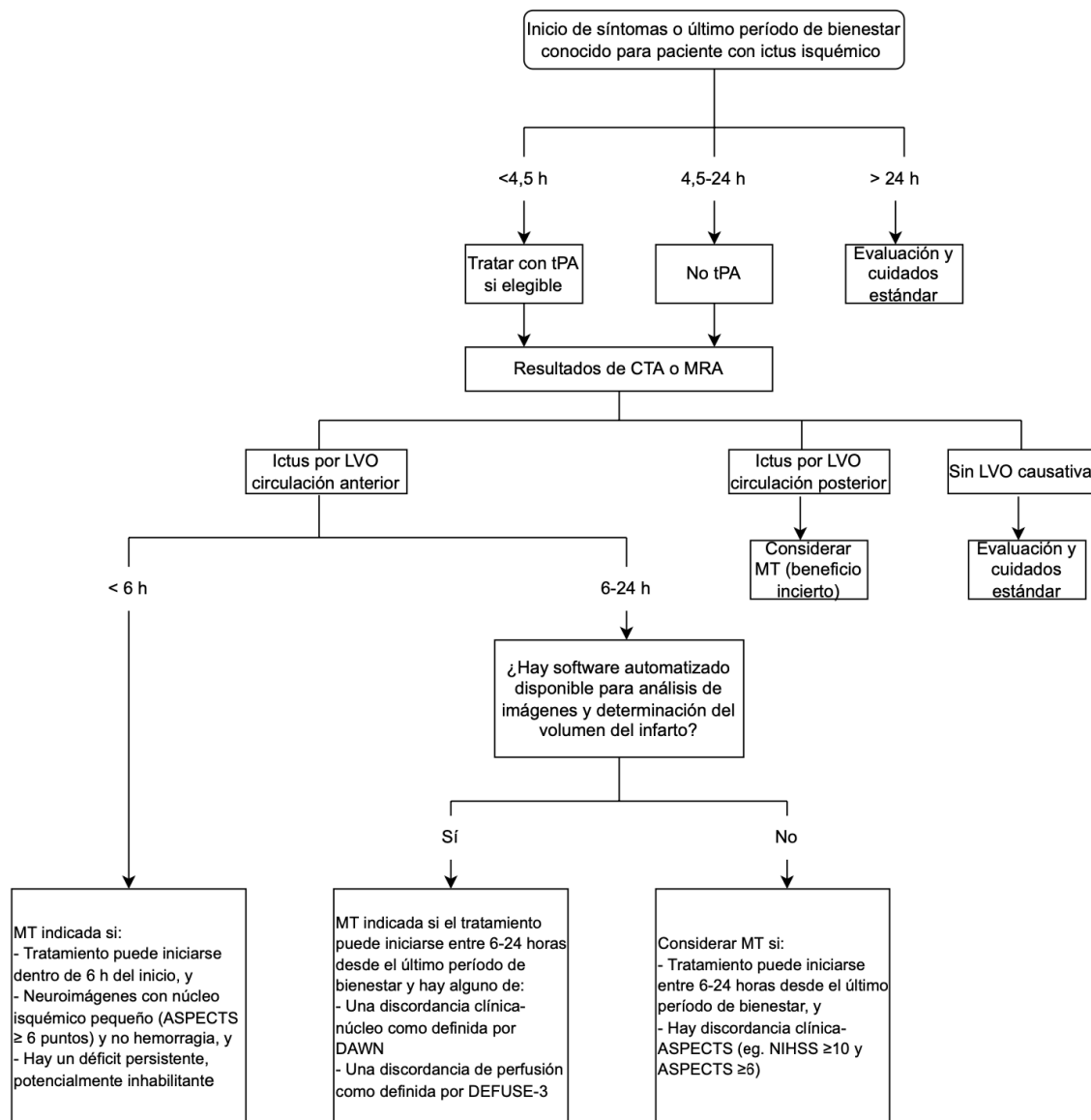


Figura 1. Valoración e indicaciones para trombectomía mecánica en pacientes con ictus isquémico agudo.

Adaptado de “Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke”, Oliveira y Samuels, UpToDate, 2022. (36)

Principios de la tomografía de perfusión cerebral

El principio básico de la CTP es la obtención de imágenes seriadas de tejido cerebral a través del tiempo durante la inyección de contraste yodado intravenoso, tomando en cuenta que la densidad del tejido cerebral es linealmente proporcional a los cambios dependientes del tiempo en la concentración del medio de contraste en el tejido. (37) La información seriada obtenida se utiliza para generar curvas de densidad a través del tiempo de las cuales se derivan los parámetros básicos de los mapas de perfusión cerebral: flujo sanguíneo cerebral (CBF), volumen sanguíneo cerebral (CBV), tiempo medio de tránsito (MTT), y tiempo hasta el pico máximo (Tmax).

El CBV se define como el volumen total de sangre que fluye en un volumen determinado de cerebro, dado como ml/100 g. La determinación del CBV es independiente de la deconvolución, se calcula como un porcentaje con respecto a la muestra de referencia en el VOF, de ahí la importancia de una adecuada selección del ROI venoso, pues la subestimación de la densidad venosa por artefacto de volumen parcial podría condicionar sobreestimación del CBV y por consecuencia también del CBF. (38)

El CBF consiste en el volumen de sangre que se mueve en un dado volumen de tejido cerebral por unidad de tiempo, dado como ml/100 g/min. Se deriva del teorema del volumen central utilizando la deconvolución, AIF y el CBV para derivarlo.

El MTT es el tiempo medio de tránsito de la sangre a través de la cama capilar de una región cerebral determinada, medido en segundos. Se considera un índice sensible de la presión de perfusión cerebral, y debido al método de deconvolución, es menos afectado por los cambios hemodinámicos centrales que el Tmax. (38)

El análisis de la cinética de dicho bolo asume ciertas condiciones: el bolo se introduce en un solo vaso, pasa a través de una red capilar, se mantiene intravascular y tiene eflujo a través de un solo conducto venoso.

El software analiza los datos obtenidos y realiza el cálculo de las curvas basado en dos principios matemáticos, el modelo de la pendiente máxima y el modelo de deconvolución. El modelo de la pendiente máxima estima el CBF desde la pendiente de la curva densidad-tiempo, luego calcula el CBV como el área bajo la curva y de estos

parámetros deriva el tiempo medio de tránsito resolviendo la ecuación de volumen central ($CBF=CBV/MTT$). El método de deconvolución se basa en un modelo matemático complejo que compara la curva del parénquima con la de una arteria seleccionada (función de entrada arterial o AIF por sus siglas en inglés), para así eliminar artefactos por dispersión del bolo; este método provee mejores parámetros cuantitativos y no necesita de velocidades de inyección tan altas. (37) Además se utiliza una función de salida venosa (VOF) que provee una medida de referencia de la densidad sanguínea, idealmente libre de artefacto de volumen parcial. Basado en estas variables de entrada y salida adquiridas, el software de propiedad genera los mapas de perfusión basados en colores y píxeles, que a través de sistemas automatizados permiten hacer estimaciones cualitativas y cuantitativas del núcleo isquémico y la penumbra, parámetros que finalmente son los utilizados en la selección de pacientes según los criterios de elegibilidad de los distintos estudios. (38)

Todos los softwares utilizados actualmente generan mapas cualitativos y cuantitativos de perfusión con selección automática de la AIF y VOF, los cuales son utilizados para estimar el núcleo isquémico, la zona de penumbra, y así elegir cuales pacientes son candidatos a tratamiento según el algoritmo utilizado. En la bibliografía consultada no existe un consenso ni datos sobre cuál software es el mejor, sin embargo sí se han evidenciado diferencias en la estimación de los parámetros de perfusión, especialmente CBF y MTT, entre los distintos vendedores. (39) La recomendación general es idealmente utilizar software que haya sido validado directamente en ensayos clínicos, o indirectamente al ser comparado con software previamente validado.

Especificaciones del examen

Selección y preparación de los pacientes

Un estudio de CTP, como los demás estudios tomográficos contrastados, no carece de riesgos a corto y largo plazo, tomando en cuenta que implica la administración de un fármaco intravenoso y una dosis de radiación significativa. Para la adecuada realización de un estudio contrastado, la ACR propone cuatro principios básicos: 1) asegurar que la administración de contraste es adecuada para el paciente e indicación, 2) balancear la probabilidad de eventos adversos con el beneficio del examen, 3) promover adecuado diagnóstico y tratamiento, 4) estar preparado para tratar una reacción. (40)

En el caso particular de los protocolos estudiados en esta revisión, la utilización de los criterios de inclusión de los estudios validados cubre los primeros tres principios, según los protocolos y algoritmos locales de cada hospital basados en los recursos disponibles.

Parámetros técnicos

Orden del estudio: si se considera y decide obtener tanto CTA como CTP, es preferible obtener la CTP posterior a la obtención de la CTA con un intervalo de tiempo corto entre ambos (aproximadamente 60 segundos), lo que permite: un estado estable de concentración del medio administrado en la CTA, menor contaminación venosa, y solo adquirir la CTP cuando los resultados de la NCCT y CTA lo ameritan (41), sin embargo esta recomendación asume que hay alguien disponible para evaluar en vivo los dos primeros estudios que pueda tomar la decisión de si el tercero es necesario, y no en todo sitio existen los recursos para esto, por lo que el orden de los estudios debe adaptarse según los recursos locales disponibles.

Duración del escaneo: si el tiempo de obtención de las imágenes es muy corto no se capta el paso completo del bolo, lo que crea mapas de perfusión imprecisos que pueden subestimar todos los parámetros medidos por la CTP. (42) Si el tiempo es muy prolongado se somete al paciente a una mayor dosis de radiación por información del extremo final del bolo que es de poca utilidad. (41) Idealmente el estudio debe durar entre 60-70 segundos, lo cual permite tener una línea base aceptable y alcanzar un volumen preciso y estable de la lesión. Dado que la duración del escaneo depende mucho de la duración y características del bolo de contraste, el cual es muy variable entre pacientes, se han postulado métodos para individualizar cada CTP basado en el tiempo de entrega del bolo medido en un CTA previo, sin embargo dicho concepto aún se encuentra en estudio. (43)

Zona a explorar: para evaluar la extensión total de la lesión isquémica en pacientes con LVO de circulación anterior, se recomienda una cobertura en el eje-z de idealmente 8 cm, extendiéndose rostralmente desde las órbitas, con un mínimo de 4 cm considerado aceptable. Sin embargo, dicha cobertura depende del ancho del detector, aquellos con menos de 128 filas no logran alcanzar la cobertura de 8 cm. En detectores con anchura menor pueden utilizarse otras estrategias para ampliar su cobertura, como escaneos independientes a niveles distintos, cada uno con su propia inyección de contraste y la mesa estable: o un solo escaneo con movimiento de la mesa, con las desventajas que esto conlleva como artefacto de movimiento, tasa de adquisición más lenta, pérdida de resolución temporal y por consecuencia degradación de las curvas de concentración y mapas de perfusión. (41) (44)

Algunos escáneres modernos son capaces de realizar una cobertura de hasta 16 cm, lo que permite un escaneo de todo el tejido encefálico, sin embargo es debatible si el aumento en la dosis efectiva de radiación tiene algún beneficio diagnóstico. (45)

Energía del tubo: el propósito de la CTP es proveer mapas de perfusión basados en la relación concentración-tiempo, no detalle anatómico, por lo que una desviación en el protocolo que lleve a mayores dosis de radiación rara vez está justificada. La técnica tradicionalmente se ha realizado con un potencial del tubo de 80 kVp y una

corriente fija de 200 mAs. Aumentar por ejemplo el voltaje del tubo de 80 kVp a 120 kVp puede generar incrementos de hasta 3 o 5 veces la dosis de radiación, y hasta 11 veces si se usa con modulación del tubo. (46) Sin embargo, la CTP tiene la desventaja de que tiene un índice contraste-ruido relativamente bajo, una reducción de la dosis efectiva de radiación a niveles menores a 2,5 mSv puede sobreestimar la magnitud de los parámetros del mapa de perfusión, en especial del CBV y CBF. Dosis entre 2,5 y 5 mSv se han encontrado con una diferencia promedio menor al 5%, considerado dentro del rango estándar. (47)

Respiración y movimiento: en términos generales los estudios tomográficos cerebrales no se ven tan afectados por la respiración como los de otras regiones del cuerpo, sin embargo el movimiento del paciente sí es un factor importante a considerar pues muchas veces se trata de pacientes con cierto grado de agitación. La evaluación de las imágenes en modo “cine” permite valorar subjetivamente el grado de movimiento del paciente para determinar si se trata de un estudio subóptimo y la necesidad de descartarlo o repetirlo.

Tipo de contraste: al igual que las NCT y CTA, la CTP usa medio de contraste yodado convencional.

Velocidad de inyección y volumen de contraste: La importancia de la velocidad y sincronización de la inyección es asegurar una buena línea base y una captación adecuada del medio para reducir el ruido. Para asegurar la consistencia es importante administrar el medio con un inyector. Una línea base adecuada se obtiene cuando la adquisición de la CTP se realiza 4 segundos después de la inyección de contraste. El consenso en las guías es la administración de 40 ml de contraste a 4-6 ml/s, seguido de 40 ml de solución salina a la misma tasa de inyección. (41)

Función cardiaca del paciente y otros factores del paciente: se puede dar una saturación de contraste retrasada en el caso de pacientes con pobre función cardiaca, arritmias, estenosis u oclusión vascular, que son frecuentes en pacientes con ictus. En estos casos el ajuste más importante es muestrear con una frecuencia alta en el período de adquisición inicial, para así obtener curvas precisas de función arterial y venosa. Tomando esto en consideración, la mayoría de los protocolos estándar muestrean con una frecuencia de una imagen por segundo. (44)

Considerando todos los parámetros revisados previamente, a continuación se plantea un resumen de los parámetros técnicos óptimos para el protocolo de CTP.

Tabla 1. Parámetros técnicos óptimos según bibliografía consultada.

Zona a explorar	8 cm rostral a las órbitas
Dirección	No aplica (funcional)
Grosor de la imagen	5 mm
Duración del escaneo	60-70 segundos
Energía del tubo	80 kV
Volumen del medio de contraste IV	40 ml a 300 mg/ml
Velocidad de inyección del medio de contraste IV	4-6 ml/s
Reconstrucción	Mapas de perfusión según software validado disponible
Retraso en la adquisición	4-5 segundos

Control de calidad

Una vez realizado el estudio es igual de importante realizar tareas básicas de control de calidad, para asegurar que la medición de la lesión sea precisa. El primer paso es descartar movimiento durante el escaneo al analizar las imágenes en modo cine, y evaluar que se haya cubierto la lesión completa en el eje z.

Además se deben valorar las curvas de la AIF y VOF. Múltiples picos en la curva de AIF señalan movimiento del paciente. Ausencia del pico de la VOF demuestra mala inyección del bolo, mientras que una curva cortada delata una duración de escaneo muy corta. (41)

Finalmente, se puede evaluar que haya suficiente contraste-ruido, confirmado una adecuada diferenciación entre las estructuras de materia gris profunda y la sustancia blanca que les rodea. (41)

Otros usos de la CTP

Se han propuesto protocolos de CTP para la determinación de muerte cerebral, con la ventaja de que reduce la dosis de contraste yodado y es menos operador-dependiente que la CTA (48), sin embargo su uso no se considera necesario en las guías de muerte cerebral de la Asociación Americana de Neurología, pues los tests ancilares no pueden reemplazar al diagnóstico clínico. (49)

La CTP permite además descartar imitadores de ictus, como déficits neurológicos secundarios a eventos convulsivos, lo que puede ayudar a evitar el tratamiento innecesario de casos seleccionados. (50)

La CTP también se ha estudiado y utilizado como herramienta en el diagnóstico y evaluación de tumores cerebrales, desde su estadiaje, pronóstico y respuesta al tratamiento, hasta diferenciar lesiones post-tratamiento y no-neoplásicas de lesiones tumorales. (51)

Limitantes y retos futuros

Los criterios de selección de algunos estudios, particularmente DAWN y DEFUSE-3, son muy restrictivos, y existen datos que sugieren que podrían beneficiarse más pacientes en la ventana tardía si se amplían dichos criterios, sin embargo aún no hay evidencia extensa al respecto. (52) La ampliación de dichos criterios podría abrir un panorama más amplio en la utilización de estudios funcionales para la selección de pacientes.

El otro gran reto de la CTP es la estandarización. El software utilizado en la creación y análisis de los mapas de perfusión es proveído por la compañía vendedora de cada tomógrafo, es diseñado en torno a los protocolos y especificaciones de cada máquina, y realiza los cálculos basados en los propios algoritmos de propiedad de la respectiva casa comercial. Además las herramientas de post-procesamiento realizan tareas como la selección del AIF y VOF de manera distinta, algunas automáticas y otras con uso de selección manual. Todos estos factores conllevan a que existan diferencias en la medición de los parámetros de perfusión entre los distintos programas, aún cuando se utilizan las mismas imágenes fuente. (39) Esto plantea un problema pues lleva a cuestionar qué tanto impacta el software utilizado en la selección de pacientes candidatos a terapia.

Capítulo IV

Conclusiones

La CTP es un método de imagen muy valioso en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con evento cerebral vascular, sin embargo no es un estudio inocuo y su realización con las indicaciones o parámetros inadecuados puede someter a los pacientes a una dosis de radiación efectiva elevada.

La selección de los pacientes candidatos a un estudio de CTP es uno de los pasos más importantes, y debe estar sujeta a los recursos materiales y humanos disponibles en cada centro de atención para el manejo y tratamiento de los pacientes.

Existen muchos ajustes validados que se pueden realizar a los protocolos usuales de CTP para reducir la cantidad de radiación a la que se someten los pacientes, desde establecer un tiempo de adquisición adecuado hasta disminuir la energía del tubo, sin sacrificar calidad en la obtención de los mapas de perfusión.

Uno de los mayores retos que enfrenta la tomografía de perfusión cerebral es la estandarización de sus adquisiciones, pues el software utilizado en el cálculo de los mapas de perfusión es de propiedad de las distintas compañías y no es de fuente abierta, lo que condiciona discrepancias entre los algoritmos de cálculo utilizados y la estimación final del volumen de las lesiones.

Bibliografía

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), 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*. julio de 2013;44(7):2064-89.
2. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. septiembre de 2017;390(10100):1260-344.
3. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 20 de diciembre de 2018;379(25):2429-37.
4. Torrealba-Acosta G, Carazo-Céspedes K, Chiou SH, O'Brien AT, Fernández-Morales H. Epidemiology of Stroke in Costa Rica: A 7-Year Hospital-Based Acute Stroke Registry of 1319 Consecutive Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. mayo de 2018;27(5):1143-52.
5. Garro-Zúñiga M, Alvarado-Echeverría I, Henríquez-Varela F, Monge-Bonilla C, Sibaja-Campos M, Rojas-Villalobos Y, et al. Enfermedad vascular cerebral isquémica aguda en un hospital de tercer nivel en Costa Rica. *Neurol Argent*. abril de 2018;10(2):72-8.
6. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primer*. diciembre de 2019;5(1):70.
7. Heiss WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve?: Ischemic penumbra and tissue injury. *Ann N Y Acad Sci*. septiembre de 2012;1268(1):26-34.
8. Gauberti M, De Lizarrondo SM, Vivien D. The “inflammatory penumbra” in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. *Eur Stroke J*. marzo de 2016;1(1):20-7.
9. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. noviembre de 1981;12(6):723-5.

10. Campbell BC, Purushotham A, Christensen S, Desmond PM, Nagakane Y, Parsons MW, et al. The Infarct Core is Well Represented by the Acute Diffusion Lesion: Sustained Reversal is Infrequent. *J Cereb Blood Flow Metab.* enero de 2012;32(1):50-6.
11. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of Stroke: Part 2, Pathophysiology at the Molecular and Cellular Levels and Corresponding Imaging Changes. *Am J Roentgenol.* enero de 2012;198(1):63-74.
12. Siskas N, Lefkopoulos A, Ioannidis I, Charitandi A, Dimitriadis A. Cortical laminar necrosis in brain infarcts: serial MRI. *Neuroradiology.* mayo de 2003;45(5):283-8.
13. Tong E, Patrie J, Tong S, Evans A, Michel P, Eskandari A, et al. Time-resolved CT assessment of collaterals as imaging biomarkers to predict clinical outcomes in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* noviembre de 2017;59(11):1101-9.
14. Morgenstern LB, Lisabeth LD, Mecozi AC, Smith MA, Longwell PJ, McFarling DA, et al. A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. *Neurology.* 23 de marzo de 2004;62(6):895-900.
15. Yew KS. Diagnosis of Acute Stroke. 2015;91(8):9.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 1 de agosto de 2022];50(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
17. Zhao H, Pesavento L, Coote S, Rodrigues E, Salvaris P, Smith K, et al. Ambulance Clinical Triage for Acute Stroke Treatment: Paramedic Triage Algorithm for Large Vessel Occlusion. *Stroke.* abril de 2018;49(4):945-51.
18. Pérez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, et al. Design and Validation of a Prehospital Stroke Scale to Predict Large Arterial Occlusion: The Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale. *Stroke.* enero de 2014;45(1):87-91.
19. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *The Lancet.* octubre de 2018;392(10154):1247-56.

20. 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. *The Lancet*. mayo de 2000;355(9216):1670-4.
21. Naylor J, Churilov L, Rane N, Chen Z, Campbell BCV, Yan B. Reliability and Utility of the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score in Hyperacute Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. noviembre de 2017;26(11):2547-52.
22. Parsons MW, Pepper EM, Chan V, Siddique S, Rajaratnam S, Bateman GA, et al. Perfusion computed tomography: Prediction of final infarct extent and stroke outcome. *Ann Neurol*. noviembre de 2005;58(5):672-9.
23. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, Connors JJ, Harbaugh RE, Higashida RT, et al. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. noviembre de 2009;40(11):3646-78.
24. Menon BK, d'Esterre CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*. mayo de 2015;275(2):510-20.
25. Nagaraja N. Diffusion weighted imaging in acute ischemic stroke: A review of its interpretation pitfalls and advanced diffusion imaging application. *J Neurol Sci*. junio de 2021;425:117435.
26. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med*. 16 de agosto de 2018;379(7):611-22.
27. Pedraza S, Silva Y, Mendez J, Inaraja L, Vera J, Serena J, et al. Comparison of Preperfusion and Postperfusion Magnetic Resonance Angiography in Acute Stroke. *Stroke*. septiembre de 2004;35(9):2105-10.
28. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 12 de marzo de 2015;372(11):1019-30.
29. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 12 de marzo de 2015;372(11):1009-18.
30. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ,

et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 1 de enero de 2015;372(1):11-20.

31. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2015;372(24):2296-306.

32. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2015;372(24):2285-95.

33. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. octubre de 2016;15(11):1138-47.

34. 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. *N Engl J Med*. 4 de enero de 2018;378(1):11-21.

35. 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. *N Engl J Med*. 22 de febrero de 2018;378(8):708-18.

36. Oliveira-Filho J, Samuels O. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *UpToDate*. 2022;

37. Konstas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *Am J Neuroradiol*. abril de 2009;30(4):662-8.

38. Cianfoni A, Colosimo C, Basile M, Wintermark M, Bonomo L. Brain perfusion CT: Principles, technique and clinical applications. *Radiol Med (Torino)*. diciembre de 2007;112(8):1225-43.

39. Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, et al. Differences in CT Perfusion Maps Generated by Different Commercial Software: Quantitative Analysis by Using Identical Source Data of Acute Stroke Patients. *2010*;254(1):10.

40. ACR manual on contrast media. Version 10.1. Reston, VA: American College of

Radiology; 2015.

41. Christensen S, Lansberg MG. CT perfusion in acute stroke: Practical guidance for implementation in clinical practice. *J Cereb Blood Flow Metab.* septiembre de 2019;39(9):1664-8.
42. Copen WA, Deipolyi AR, Schaefer PW, Schwamm LH, González RG, Wu O. Exposing Hidden Truncation-Related Errors in Acute Stroke Perfusion Imaging. *Am J Neuroradiol.* abril de 2015;36(4):638-45.
43. Kasasbeh AS, Christensen S, Straka M, Mishra N, Mlynash M, Bammer R, et al. Optimal Computed Tomographic Perfusion Scan Duration for Assessment of Acute Stroke Lesion Volumes. *Stroke.* diciembre de 2016;47(12):2966-71.
44. Heit JJ, Wintermark M. Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls. *Stroke.* abril de 2016;47(4):1153-8.
45. Diekmann S, Siebert E, Juran R, Roll M, Deeg W, Bauknecht HC, et al. Dose Exposure of Patients Undergoing Comprehensive Stroke Imaging by Multidetector-Row CT: Comparison of 320-Detector Row and 64-Detector Row CT Scanners. *Am J Neuroradiol.* junio de 2010;31(6):1003-9.
46. Hoang JK, Wang C, Frush DP, Enterline DS, Samei E, Toncheva G, et al. Estimation of Radiation Exposure for Brain Perfusion CT: Standard Protocol Compared With Deviations in Protocol. *Am J Roentgenol.* noviembre de 2013;201(5):W730-4.
47. Manniesing R, Oei MTH, van Ginneken B, Prokop M. Quantitative Dose Dependency Analysis of Whole-Brain CT Perfusion Imaging. *Radiology.* enero de 2016;278(1):190-7.
48. Shankar JJS, Vandorpe R. CT Perfusion for Confirmation of Brain Death. *Am J Neuroradiol.* junio de 2013;34(6):1175-9.
49. Wijdicks EFM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. 2010;8.
50. Lucas L, Gariel F, Menegon P, Aupy J, Thomas B, Tourdias T, et al. Acute Ischemic Stroke or Epileptic Seizure? Yield of CT Perfusion in a “Code Stroke” Situation. *Am J Neuroradiol.* enero de 2021;42(1):49-56.
51. Jain R. Perfusion CT Imaging of Brain Tumors: An Overview. *Am J Neuroradiol.* octubre de 2011;32(9):1570-7.

52. Desai SM, Rocha M, Molyneaux BJ, Starr M, Kenmuir CL, Gross BA, et al. Thrombectomy 6-24 hours after stroke in trial ineligible patients. J NeuroInterventional Surg. noviembre de 2018;10(11):1033-7.