



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Hematoma Intracerebral espontáneo. Implicación pronóstica de los signos radiológicos de la TC sin contraste y papel de la radiómica

Elena Serrano Alcalá

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

HEMATOMA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEO. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS SIGNOS RADIOLÓGICOS DE LA TC SIN CONTRASTE Y PAPEL DE LA RADIÓMICA.

Memoria de tesis doctoral presentada por **Elena Serrano Alcalá** para optar al grado de doctor/a por la Universitat de Barcelona.

Dirigida y tutorizada por: Laura Oleaga, Centre diagnòstic per la imatge- Neurorradiologia, Hospital Clínic Barcelona.

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

Julio 2022

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

La Dra Laura Oleaga Zufiría, Doctora en Medicina por la Universidad del País Vasco, Consultora Senior del Servicio de Radiología del Hospital Clínic de Barcelona y Profesora Asociada de Medicina de la UB.

CERTIFICA:

Que la memoria titulada "Hematoma Intracerebral Espontáneo. Implicación pronóstica de los signos radiológicos del TC sin Contraste y Papel de la Radiómica" presentada por Elena Serrano Alcalá para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona se ha realizado bajo nuestra dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Dra Laura Oleaga Zufiría

Barcelona, Julio del 2022

AGRADECIMIENTOS

En la presente tesis han participado muchas personas leyendo, opinando, corrigiendo, dándome ánimo y me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas ellas, en especial:

A la Dra Laura Oleaga, directora de esta tesis, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma. Gracias por la confianza depositada en mí y por el esfuerzo y el tiempo que has dedicado para que esta tesis saliera adelante.

Al Dr Antonio López-Rueda, por su incansable capacidad de trabajo, su entusiasmo, su intensidad, sus palabras de ánimo y sus útiles críticas para mejorar este proyecto de investigación, este triunfo es compartido y no hubiera sido posible sin tu dedicación. Tu inquietud por aprender y tu vocación por enseñar ha sido, es y será una motivación para todos.

Especial agradecimiento al Dr Sergi Amaro, por haberme ayudado, guiado y apoyado tan generosamente en este proceso. A la Dra Laura Lull, compañera y amiga, por el interés mostrado por este trabajo que también es suyo, por las sugerencias recibidas y por sus siempre sabios consejos.

A los doctores Alejandro Rodríguez y Christian Zwanzger por habernos ayudado a recopilar todos los datos radiológicos y clínicos de este trabajo, por su tiempo y su interés.

A mis ahora compañeros y amigos, que en su día fueron y aún siguen siendo mis mentores, los doctores Javier Moreno, Federico Zarco, Fernando Gómez y Napoleón Macías, de los que he aprendido y sigo aprendiendo. A mi compañero el Dr Daniel Corominas, por poder contar contigo siempre que lo he necesitado.

A mis padres y mi hermana, a quienes tengo lejos, pero siento siempre cerca dándome su apoyo y cariño, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí. Mamá, papá, gracias por vuestro esfuerzo, por enseñarnos que no hay límite y habernos inculcado ese hábito de estudio, trabajo y superación.

Cada uno de ellos, directa e indirectamente, ha sido fundamental en la realización de esta tesis, por lo tanto, mil gracias a todos.

FINANCIACIÓN

Esta investigación no ha recibido ningún tipo de financiación

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
FINANCIACIÓN	7
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	11
RESUMEN DE LA TESIS	15
1.INTRODUCCIÓN	19
1.1. Accidente cerebrovascular (ACV)	21
1.2. Hematoma cerebral espontáneo.	21
1.2.1. Definición.....	21
1.2.3. Etiología.....	22
1.2.4. Fisiopatología.....	23
1.2.5. Clínica.....	24
1.3. Diagnóstico	25
1.3.1. Diagnóstico clínico-analítico.....	25
1.3.2. Papel de las pruebas de las pruebas de imagen en el diagnóstico.....	25
1.4. Factores pronósticos	30
1.4.1. Factores clínicos y de laboratorio.....	30
1.4.2. Factores neuro-radiológicos.....	31
1.5. Radiómica	35
1.6. Clasificadores de Inteligencia Artificial	40
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	47
4.MATERIAL Y MÉTODOS	51
4.1. Diseño	53
4.2. Población a estudio	53
4.3. Protocolo de imagen	54
4.4. Análisis cualitativo- Signos radiológicos	54
4.4.1. Indicadores individuales (Figura 2 y 3):.....	55
4.4.2. Indicadores combinados:.....	57
4.5. Análisis cuantitativo- Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica	59
4.5.1. Segmentación.....	59
4.6. Análisis estadístico Cualitativo (Signos Radiológicos)	60
4.7. Análisis estadístico Cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica)	62
4.7.1. Procesamiento de datos.....	62

4.7.2. Reducción de la dimensionalidad.....	62
4.7.3. Construcción del modelo	64
5. RESULTADOS.....	67
5.1. Pacientes incluidos.....	69
5.2. Características de los pacientes-Estudio descriptivo	70
5.3. Características Radiológicas-Estudio descriptivo	71
5.4. Análisis cualitativo (Signos Radiológicos)	72
5.4.1. Estudio univariante	72
5.4.2. Estudio multivariante	76
5.5. Análisis cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica).....	78
5.5.1. Procesamiento de los datos y Cohorte de entrenamiento	78
5.5.2. Rendimiento predicciones finales	80
5.6. Trabajo: The new Hematoma Maturity Score is highly associated with por clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage.	81
.....	85
.....	86
6. DISCUSIÓN.....	93
6.1. Análisis cualitativo (Signos Radiológicos)	95
6.1.1. Factores clínicos asociados a mal pronóstico funcional:.....	97
6.1.2. Factores radiológicos asociados a mal pronóstico funcional:.....	100
6.1.3. Signos radiológicos asociados a mal pronóstico funcional:	102
6.2. Análisis cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica)...	108
7. CONCLUSIONES.....	115
8. REFERENCIAS	119

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACA	Angiopatía cerebral amiloide
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA/ASA	American Heart Association and American Stroke Association (siglas en inglés)
ATC	Tomografía Computerizada con angiología-AngioTC
AUC	Área bajo la curva (siglas en inglés)
BH	Black Hole Sign (siglas en inglés)
BS	Blend Sign (siglas en inglés)
CBTS	Combined Barras Total Score (siglas en inglés)
DM	Diabetes Mellitus
DE	Desviación estándar
FA	Fibrilación auricular
GCS	Glasgow Coma Scale (siglas en inglés)
HIE	Hematoma Intracerebral Espontáneo
HMS	Hematoma Maturity Score (siglas en inglés)
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
HTA	Hipertensión arterial
IA	Inteligencia Artificial
IBSI	The image biomarker standardisation initiative (siglas en inglés)
IS	Island Sign (siglas en inglés)

KNN	k-Nearest Neighbors (siglas en inglés)
LET	Limitación del esfuerzo terapéutico
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MAV	Malformación Arterio Venosa
mRS	Escala Modificada de Rankin (siglas en inglés)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale (siglas en inglés)
OR	Odds Ratio
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAS	Presión arterial sistólica
PCA	Principal Component Analysis (siglas en inglés)
RF	Random Forest (siglas en inglés)
RIQ	Rango intercuartílico
RM	Resonancia Magnética
ROI	Region of interest (siglas en inglés)
SwS	Swirl Sign (siglas en inglés)
SVM	Super Vector Machine (siglas en inglés)
TA	Tensión arterial
TC	Tomografía Computarizada Cerebral
TCCSC	Tomografía Computarizada Cerebral Sin Contraste

PRESENTACIÓN- ENUMERACIÓN ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Esta tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales como Formato clásico con un artículo anexo.

La presente memoria se basa en una línea de trabajo en la que se investiga la implicación pronóstica de los signos radiológicos de la TC sin contraste en pacientes con hematoma intracerebral espontáneo (HIE) y el papel de los clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica para predecir el mal pronóstico al alta en pacientes con HIE.

Para ello se ha desarrollado un estudio observacional retrospectivo de un solo centro. Consta de 2 objetivos y 1 artículo:

1º Objetivo: Analizar los parámetros cualitativos (Signos Radiológicos) de la TCCSC que predicen el mal pronóstico funcional al alta. Para ello se ha estudiado el papel de los signos radiológicos sobre el pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE. Los signos radiológicos (parámetros cualitativos) evaluados fueron los siguientes: Black hole sign (BH), Blend sign (BS), Island sign (IS), Swirl sign (SWS), la clasificación de barras atendiendo a hipodensidad e irregularidad y dos nuevos parámetros combinados: combined barras total score (CBTS) y hematoma maturity score (HMS). Atendiendo a este objetivo se ha publicado el siguiente artículo:

- **Serrano, E.,** López-Rueda, A., Moreno, J. et al. The new Hematoma Maturity Score is highly associated with poor clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. Eur Radiol. 2022. 32, 290–299. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08085-4>.

Scimago Journal Rank: 1.606, Categories: Radiology, Nuclear Medicine and Imaging (Q1), H-index 149; Overall Rank: 2005, Impact Score 4.77.

2º Objetivo: desarrollar un modelo cuantitativo (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) para predecir mal pronóstico al alta en pacientes con HIE. Para ello se analizaron

los biomarcadores de imagen cuantitativa (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) y se construyó un modelo para predecir el pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE.

RESUMEN DE LA TESIS

Título:

HEMATOMA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEO. IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS SIGNOS RADIOLÓGICOS DE LA TC SIN CONTRASTE Y PAPEL DE LA RADIÓMICA.

Introducción:

El Hematoma intracerebral espontáneo (HIE) es el segundo tipo más frecuente de accidente cerebrovascular (ACV), después del ictus isquémico, y representa el 10-20% de todos los ACV. El HIE es una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, con una tasa de letalidad de aproximadamente el 40% al mes, logrando sólo entre el 12% y el 39% de los pacientes independencia funcional. Dada la elevada morbi-mortalidad del HIE, es fundamental identificar los pacientes con mayor riesgo de mal pronóstico, para intentar estratificarlos y adaptar terapias invasivas en aquellos de mayor riesgo.

Hipótesis:

Los parámetros cualitativos (signos radiológicos) y cuantitativos (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) de la TC cerebral sin contraste (TCCSC), son un factor pronóstico del HIE y su identificación temprana puede contribuir a estratificar los pacientes con mayor riesgo de mal pronóstico y adaptar terapias invasivas y vigilancia más estrecha en estos pacientes.

Objetivos:

Analizar los parámetros cualitativos (signos radiológicos) de la TCCSC que predicen un mal pronóstico funcional al alta y desarrollar un modelo cuantitativo (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) para predecir mal pronóstico al alta en pacientes con HIE.

Métodos:

Estudio observacional retrospectivo en el que fueron analizados pacientes con HIE confirmado por TCCSC en nuestro centro entre enero 2016 y abril 2018. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de más de 18 años y con TCCSC realizado dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Se excluyeron los pacientes con HIE secundario. En el estudio cuantitativo además se excluyeron los pacientes en los que no estaban disponibles las variables de radiómica.

En primer lugar, en la TCCSC fueron analizados los signos radiológicos (parámetros cualitativos) por dos radiólogos independientes, sin acceso a la información clínica y a la evolución. Los signos radiológicos (parámetros cualitativos) evaluados fueron los siguientes:

- Signos individuales
 - o Signos que hacen referencia a características de densidad: Black hole sign (BH), Blend sign (BS), la clasificación de barras atendiendo a densidad y cualquier hipodensidad.
 - o Signos que hacen referencia a características de morfología: Island sign (IS), Swirl sign (SWS), la clasificación de barras atendiendo a forma
- Nuevos parámetros combinados: combined barras total score (CBTS) y hematoma maturity score (HMS).

Los pacientes se clasificaron en función del grado de dependencia al alta de acuerdo con la Escala Modificada de Rankin (mRS): no síntomas o incapacidad muy leve o leve (mRS 0-2); Incapacidad moderada o grave (mRS 3-5) y muerte (mRS 6).

En segundo lugar, se analizaron los biomarcadores de imagen cuantitativa (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) en la TCCSC. Estos biomarcadores se extrajeron utilizando el módulo "Radiomics" del programa 3D-Slicer con segmentación manual de la TCCSC

de cada HIE por un radiólogo cualificado, sin acceso a la información clínica. Después de imputar valores perdidos y valores atípicos, los valores se estandarizaron y normalizaron. La muestra se dividió en una cohorte de entrenamiento y otra de validación (70-30% respectivamente).

Se usaron diferentes métodos de selección de variables y distintos clasificadores predictivos (lineales, no lineales y combinados) para clasificar el pronóstico funcional del paciente al alta en buen/mal pronóstico(mRS0-2/mRS3-6).

Se realizaron 10 iteraciones de validación cruzada estratificada en la cohorte de entrenamiento y se calculó la media de los valores de área bajo la curva (AUC). Una vez entrenados los distintos modelos, se calculó la sensibilidad de cada uno en la cohorte de validación.

Resultados:

Para el estudio cualitativo (signos radiológicos) se incluyeron un total de 114 pacientes en base a los criterios de inclusión. El estudio multivariable se ajustó según las variables que obtuvieron un resultado $p < 0.1$ en el estudio univariante, que fueron edad, antecedentes de fibrilación auricular (FA), hipertensión (HTA), anticoagulación, glicemia al ingreso, volumen del hematoma y extensión ventricular. El estudio multivariante demostró que los signos individuales: cualquier hipodensidad (OR 4.768, p 0.006), cualquier irregularidad (OR 4.768, p 0.006), y los dos nuevos signos combinados: CBTS \geq 4 (OR 3.205, p 0.025) y HMS (Inmaduro) (OR 5.872, p 0.006) son predictores independientes del pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE.

En el análisis cuantitativo (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. Se analizaron 105 biomarcadores de imagen cuantitativos obtenidos de la TCCSC de 105 de los pacientes con HIE de esta cohorte. Los clasificadores P-SVM, KNN-E y RF-10, en combinación con la selección de variables ANOVA, fueron los que consiguieron los mejores rendimientos en la cohorte de entrenamiento (AUC 0.798, 0.752 y 0.742 respectivamente). Para los modelos con mejor

rendimiento, la sensibilidad en la cohorte de validación fue de 0.892(0.778-1; IC95%), con 0 falsos negativos.

Conclusiones:

En el análisis cualitativo (Signos Radiológicos), el nuevo concepto de Hematoma Maturity Score es el signo radiológico en la TCCSC con mayor impacto en la predicción de mal pronóstico funcional al alta de los pacientes con HIE. Además, el uso de clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica (análisis cuantitativo) son una herramienta diagnóstica prometedora para predecir el pronóstico funcional en pacientes con HIE. Es necesario mejorar el rendimiento de estos algoritmos y confirmarlos con cohortes de validación externa.

Palabras clave

Accidente cerebrovascular agudo, Hemorragia intracerebral, CT Scanner, X-Ray, Inteligencia Artificial, Biomarcadores.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Accidente cerebrovascular (ACV)

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte en todo el mundo y una de las causas principales de incapacidad. El Hematoma intracerebral espontáneo (HIE) es el segundo tipo más frecuente de ACV, después del ictus isquémico, y representa el 10-20% de todos los ACV (1).

El hematoma intracerebral se produce a causa de la rotura de pequeños vasos del parénquima cerebral y se clasifica como primario (espontáneo) o secundario según la causa del sangrado. En el 85% de los casos, el hematoma intracerebral es espontáneo, producido por la rotura espontánea de pequeños vasos y arteriolas cuya pared se ha debilitado por cambios degenerativos, normalmente secundarios a hipertensión arterial (HTA) o angiopatía cerebral amiloide (ACA) (2). El hematoma intracerebral secundario es menos frecuente y se asocia a lesiones o patologías subyacentes como tumores, malformaciones vasculares, enfermedades hematológicas, vasculitis, infartos isquémicos arteriales o venosos.

1.2. Hematoma cerebral espontáneo.

1.2.1. Definición

El HIE se define como una colección de sangre en el parénquima cerebral, producida por una rotura vascular no traumática. Aunque puede extenderse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, siempre se inicia en el parénquima cerebral, lo que la distingue de la hemorragia subaracnoidea (HSA) o de la hemorragia intraventricular primaria.

1.2.2. Epidemiología y pronóstico

La incidencia mundial del HIE alcanza los 10–20 casos/100.000 habitantes/año, estimándose que estas cifras se duplican cada 10 años. En España la incidencia asciende hasta los 15 casos por 100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en varones mayores de 55 años (3). Aunque el pronóstico es variable, el HIE sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (4). La tasa de letalidad del HIE es de aproximadamente el 40% al mes, 54% al año y 75% a los 5 años. Sólo del 12% al 39% de los pacientes logran independencia funcional (4).

1.2.3. Etiología

El HIE no traumático es el resultado de una hemorragia en el parénquima cerebral debido a la rotura de la pared de los vasos arteriales, la mayoría de veces (>80%) una pequeña arteriola afectada por enfermedades cerebrales de pequeño vaso (5). La arteriopatía perforante profunda, también denominada arteriopatía hipertensiva (6) y la angiopatía cerebral amiloide (ACA) (7) son las principales causas de enfermedad de pequeño vaso. La arteriopatía perforante profunda (arteriopatía hipertensiva) está relacionada con la hipertensión y es una causa frecuente de HIE profunda localizada en ganglios basales o el tronco cerebral, aunque también contribuye a la hemorragia lobar (5).

La ACA se caracteriza por el depósito de B amiloide en capilares, arteriolas y pequeñas arterias del córtex cerebral, leptomeninges y cerebelo y es una de las principales causas de HIE lobar (8). El depósito de B amiloide conduce a la necrosis fibrinoide, fragmentación focal de la pared vascular y el desarrollo de microaneurismas, que predisponen a episodios recurrentes de sangrado (9). Basándose en los resultados de la Resonancia Magnética (RM), los criterios de Boston modificados permiten el diagnóstico de ACA en pacientes con HIE, proporcionando diferentes grados de certeza diagnóstica (posible, probable o definitivo) (10).

1.2.4. Fisiopatología

En primer lugar, se produce la rotura de pequeños vasos, lesionados de forma crónica, dando lugar a la formación del hematoma. Inicialmente el HIE se consideró como un evento monofásico. Posteriormente se demostró que los hematomas son dinámicos en el tiempo. En 1971 un estudio propuso el modelo de “avalancha” para explicar la fisiopatología del HIE (6).

Existen dos mecanismos predominantes de lesión cerebral secundaria al HIE: la lesión mecánica directa del hematoma primario (incluyendo el crecimiento del hematoma) y la lesión producida por la inflamación secundaria al hematoma (11). En las primeras horas, el hematoma condiciona una lesión cerebral por disrupción mecánica neuronal y glial, oligemia o isquemia, lo que hace que los neurotransmisores disminuyan. Además, el fallo mitocondrial, genera un acúmulo de sodio, con edema citotóxico y necrosis en las primeras 4 horas (12).

Los productos de la hemoglobina y la coagulación inician una segunda cascada que induce edema vasogénico y reclutamiento de neutrófilos polimorfonucleares y macrófagos. La degradación de productos plasmáticos causa la liberación de sustancias tóxicas que pueden activar vías inflamatorias y de estrés oxidativo, llevando a la apoptosis y necrosis celular, daño de la barrera hematoencefálica y edema perilesional (11).

Todas estas complejas cascadas inmunitarias e inflamatorias condicionan una lesión en el parénquima cerebral y favorecen el resangrado en el interior o la periferia del hematoma y el crecimiento del mismo (13). Además, los hematomas más irregulares tienen una mayor área de contacto con el tejido adyacente, lo que puede condicionar una inflamación más persistente alrededor de la lesión y mayor edema (14).

Se ha descrito que el crecimiento del hematoma ocurre hasta en el 38% de los casos, en las primeras horas (15). El crecimiento del HIE justifica aproximadamente la mitad de los casos de deterioro neurológico. El edema perilesional al HIE justifica el deterioro de la otra mitad de

pacientes que empeoran neurológicamente durante las primeras 24-48 horas de evolución. El edema puede aparecer en las primeras horas (24-48h) y se mantiene más allá de los 5 días, pudiendo observarse incluso hasta pasadas dos semanas (16). La presencia de edema periférico prolongado ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en este grupo de pacientes (17).

1.2.5. Clínica

La presentación aguda del HIE puede ser difícil de diferenciar del ictus isquémico. Clásicamente el HIE se presenta como un déficit neurológico focal de inicio súbito, que puede acompañarse de cefaleas, náuseas, vómitos, disminución precoz del nivel de conciencia, convulsiones, rigidez nuchal y aumento de la presión arterial. La disminución del nivel de conciencia es más frecuente en el HIE que en otros subtipos de ictus (aproximadamente 50%).

La disfunción neurológica depende de la localización del hematoma y del efecto masa que produce. En los pacientes con HIE supratentorial de localización profunda es frecuente la aparición de déficits sensoriomotoras contralaterales; mientras que en los HIE supratentoriales lobares se manifiestan con síntomas de disfunción cortical como afasia, negligencia, desviación de la mirada y hemianopsia. En pacientes con HIE infratentoriales predominan los signos de disfunción del tronco encefálico oculomotores y afectación de pares craneales (18).

1.3. Diagnóstico

1.3.1. Diagnóstico clínico-analítico

La evaluación inicial debe incluir una buena anamnesis con antecedentes personales, antecedentes traumáticos, hipertensión arterial, tratamiento farmacológico, consumo de tóxicos, enfermedades sistémicas y neurológicas, incluyendo malformaciones arteriovenosas y aneurismas intracraneales y antecedentes familiares

En todos los pacientes debería realizarse una exploración física inicial con valoración del déficit neurológico, respiratorio y estado hemodinámico. The American Heart Association and American Stroke Association (AHA/ASA) recomienda la aplicación de una escala neurológica basal, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Es importante realizar un análisis de sangre que incluya el recuento sanguíneo completo, electrolitos, urea, creatinina, función hepática, glucosa y estudio completo de coagulación. Niveles elevados de glucosa y creatinina se asocian a peor pronóstico (19, 20).

1.3.2. Papel de las pruebas de las pruebas de imagen en el diagnóstico

La presencia de un déficit neurológico focal de inicio brusco sugiere un origen vascular, salvo que se demuestre otra causa y se precisa de una prueba de neuroimagen para el diagnóstico. Las guías AHA/ASA indican que tanto la TCCSC, como la RM son adecuadas para el diagnóstico inicial (21). La secuencia de susceptibilidad magnética potenciada y gradiente de la RM se considera equivalente a la TCCSC para identificar sangrado agudo. Además, la RM tiene la ventaja de que puede dar información sobre el tiempo de evolución del sangrado, grado de edema periférico, infarto y la presencia de microsangrados.

Sin embargo, la disponibilidad de la TC, el menor coste y tiempo de adquisición de la técnica hace que su uso esté más extendido que el de la RM, siendo la TCCS considerada la técnica de

elección para la detección del HIE. La TC es una técnica muy sensible para la identificación de la hemorragia en fase aguda y es considerada la técnica de elección.

En las primeras horas el hematoma cerebral se presenta como una región aumentada de densidad en el parénquima cerebral debida a la hemoglobina que contiene la sangre extravasada. En los días siguientes el hematoma se rodea de un anillo hipodenso, inicialmente debido a la retracción del coágulo, y posteriormente debido a la aparición de edema vasogénico. Al cabo de semanas la hiperdensidad inicial comienza a disminuir, desde la periferia hacia el centro. El estado final de la evolución en la TC es la reabsorción completa del tejido hemorrágico, lo que origina una cavidad residual, que lo hace indistinguible de un infarto cerebral crónico de origen isquémico (22).

La localización y la morfología del HIE pueden ser de ayuda en el diagnóstico etiológico. (Figura 1). El HIE debido a la HTA típicamente afecta a pacientes entre 60-70 años. Se identifica por TC como una región intraparenquimatosa hiperdensa que clásicamente se localiza en ganglios de la base (putamen 30-50%), sustancia blanca subcortical (30%) y cerebelo (16%) (23).

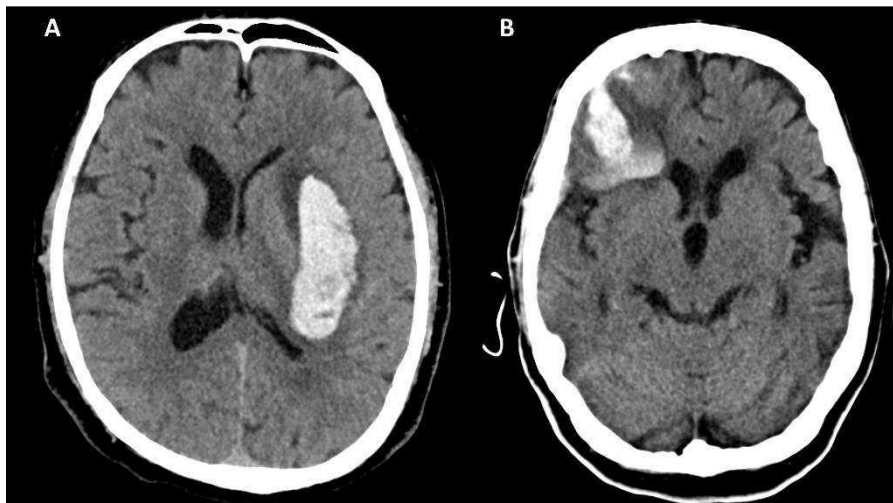


Figura 1. Etiología HIE. A. Etiología hipertensiva, HIE de localización profunda, centrado en ganglios basales. B Etiología Amiloide

Por otra parte, a diferencia de la hipertensiva, el HIE debido a la ACA se localiza característicamente en el córtex, la región cortico-subcortical, o lobar y típicamente respeta ganglios de la base, fosa posterior y tronco encefálico. Aparece en pacientes mayores de 60 años, con cierto grado de deterioro cognitivo. Además puede asociar HSA en la convexidad, siendo la ACA es una causa frecuente de HSA en los ancianos y asociándose a mayor riesgo de HIE lobar (24). Aunque la localización puede ser de ayuda en el diagnóstico etiológico, no es patognomónica, ya que también podemos encontrar HIE lobares de naturaleza hipertensiva y profundos de naturaleza amiloide.

En la RM los pacientes con ACA además pueden presentar siderosis superficial hasta en el 60%, la siderosis superficial es el depósito de hemosiderina en las capas subpiales y se asocia en los pacientes con ACA a recurrencia temprana de HIE.

Otra característica del HIE es la presencia de microsangrados. Las secuencias ecogradiante y de susceptibilidad magnética de la RM tienen una alta sensibilidad para la detección de pequeños sangrados crónicos (<5mm), estos microsangrados aparecen como lesiones puntiformes hipointensas y representan depósitos crónicos de hemosiderina (23, 25) (Figura 2). En el HIE de etiología amiloide los microsangrados aparecen hasta en el 47.7% de los casos, con una distribución predominantemente periférica. En el HIE de causa hipertensiva también se pueden identificar microsangrados, de distribución predominantemente profunda.

El diagnóstico definitivo de ACA requiere un estudio histológico del parénquima cerebral, pero los criterios modificados de Boston pueden ser utilizados para determinar la probabilidad de que el HIE sea secundario a ACA, basándose en el número y la distribución del HIE y la presencia de microhemorragias Figura 3.

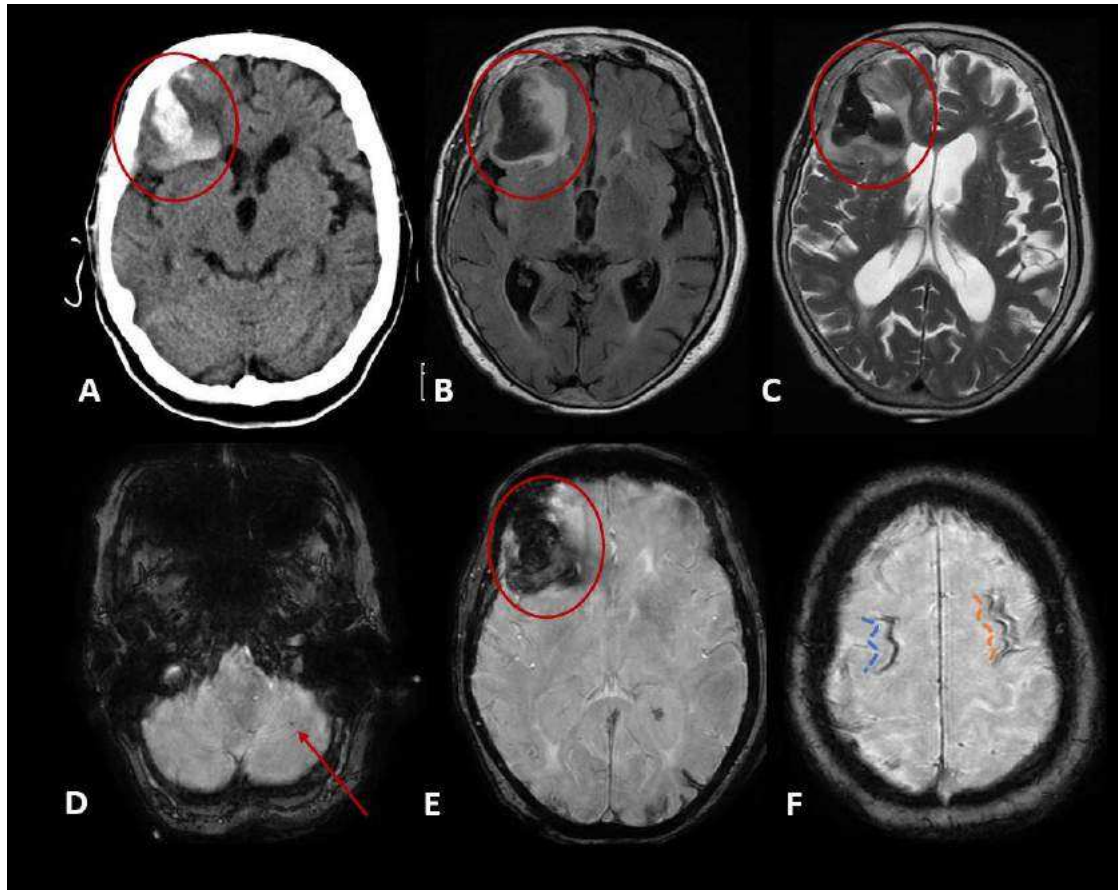


Figura 2. Etiología- Angiopatía cerebral amiloide. A. Reconstrucción axial TCCSC muestra HIE corticosubcortical frontal derecha (círculo). B-C. RM Secuencias FLAIR y TSE-T2, se confirma HIE de aspecto subagudo crónico (círculo). D-E-F Secuencia de susceptibilidad magnética. Además de HIE (círculo) se observan focos de microsangrado (flecha) e imágenes lineales hipointensas de depósito de hemosiderina por siderosis superficial (línea discontinua naranja) y HSA (línea discontinua azul).

ACA- DEFINITIVA	ACA- PROBABLE
Estudios post-mortem demuestran: <ul style="list-style-type: none"> •Hemorragia lobar, cortical o subcortical •AAC con vasculopatía severa •Ausencia de otros diagnósticos 	Los datos clínicos y de Resonancia magnética o Tomografía computerizada demuestran <ul style="list-style-type: none"> •Múltiples hemorragias restringidas a región lobar, cortical o subcortical (hemorragia cerebelosa permitida) •>55 años •Ausencia de otras causas de hemorragia.
ACA- PROBABLE (con anatomía patológica)	ACA- POSIBLE
Los datos clínicos y anatomopatológicos (hematoma evacuado o biopsia cortical) demuestran: <ul style="list-style-type: none"> •Hemorragia lobar, cortical o subcortical •Cierta grado de AAC en la muestra •Ausencia de otros diagnósticos 	Los datos clínicos y de Resonancia magnética o Tomografía computerizada demuestran <ul style="list-style-type: none"> •Hemorragias aislada lobar, cortical o subcortical •>55 años •Ausencia de otras causas de hemorragia.

Figura 3. Criterios modificados de Boston para el diagnóstico de ACA

La AngioTC (ATC) en la emergencia queda reservada para identificar a los pacientes con riesgo de crecimiento del HIE (nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B) y para identificar lesiones estructurales si existe una sospecha radiológica (nivel de evidencia 2a, grado de recomendación B), es decir en los casos en que se sospeche HIE secundario (21).

A pesar de que los hematomas cerebrales secundarios son menos frecuentes, es fundamental identificarlos para ofrecer un tratamiento específico. Se sospechará una causa secundaria en pacientes jóvenes (<55 años) sin factores de riesgo, cuando exista una hemorragia subaracnoidea o intraventricular importante, cuando la morfología del hematoma sea atípica o cuando exista edema desproporcionado al tiempo de evolución. También hay que sospechar causa secundaria si existen estructuras vasculares o calcificaciones cercanas al hematoma o en caso observar hiperdensidad en el seno venoso o en venas corticales adyacentes que nos sugieran trombosis venosa.

1.4. Factores pronósticos

Aproximadamente uno de cada 3 pacientes con HIE sufre un deterioro neurológico en las primeras 24 horas debido al crecimiento del hematoma, el aumento de la contaminación intraventricular y al edema precoz. La expansión del hematoma ocurre aproximadamente en el 38% de los pacientes con HIE y se considera como un predictor importante en el deterioro neurológico y en el mal pronóstico a largo plazo (15).

El crecimiento del hematoma y el mal pronóstico puede sospecharse atendiendo a los siguientes aspectos: Pruebas de laboratorio, características clínicas; criterios neuro-radiológicos. La identificación de pacientes con riesgo de mal pronóstico, permite conducir a una mejor estratificación y a ofrecer terapias intensivas dirigidas a estos pacientes (26).

1.4.1. Factores clínicos y de laboratorio

El nivel de consciencia al diagnóstico, medidos por la escala de Glasgow (GCS) y NIHSS, son predictores de mortalidad y discapacidad tras el HIE, habiéndose también relacionado en algunos estudios con mayor riesgo de crecimiento del HIE (26). Debido a que un número considerable de pacientes se deteriora durante las primeras horas, debe realizarse una monitorización periódica al menos durante las primeras 72 horas del diagnóstico.

Más del 50% de los pacientes con accidente cerebrovascular presentan hiperglucemia. Varios estudios han demostrado que la hiperglucemia al ingreso puede aumentar de forma independiente la mortalidad tras HIE, indistintamente de la presencia de diabetes mellitus (DM) (27). En la actualidad, el umbral adecuado de glucemia todavía no está aclarado. Las guías clínicas destacan la importancia de monitorizar el nivel de glucosa, debiéndose evitar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia (Clase I; Nivel de Evidencia C) (21).

Las alteraciones de la hemostasia, como el tratamiento con anticoagulantes orales, déficit de factores de la coagulación o anormalidades plaquetarias, pueden contribuir a un crecimiento

del HIE, condicionando un deterioro neurológico, por lo que es importante corregir estos factores (28).

En la mayoría de los pacientes con HIE, las cifras de presión arterial están elevadas durante la fase aguda, incluso con valores más altos que los observados en el caso del ictus isquémico. La presión arterial elevada al ingreso se asocia con crecimiento del hematoma, deterioro neurológico, mal pronóstico y muerte (28). Las últimas guías de manejo del HIE establecen que, en los pacientes con HIE con tensión arterial sistólica (PAS) entre 150-200 mmHg sin contraindicación para el tratamiento de la HTA aguda, la reducción aguda de la PAS a 140mmHg es segura (Clase I; Nivel de evidencia A) y puede ser eficaz para mejorar el pronóstico funcional (Clase IIa; Nivel de Evidencia B) (21).

La fiebre es común después del HIE, especialmente en pacientes con hemorragia intraventricular, se ha demostrado que la fiebre se asocia a deterioro neurológico y mal pronóstico (21, 28).

La frecuencia de aparición de convulsiones tras HIE es de hasta el 16%, ocurriendo la mayoría dentro de la primera semana tras el evento. Aparece con más frecuencia en pacientes con HIE lobar en los que está comprometida la corteza cerebral. La presencia de crisis convulsivas aumenta la demanda metabólica cerebral y empeora la lesión neurológica en los pacientes con HIE (21, 28).

1.4.2. Factores neuro-radiológicos

El volumen inicial del hematoma, independientemente de su localización, es uno de los predictores más potentes de mortalidad. Aunque el punto de corte del volumen del HIE para un pronóstico favorable aún no está claro, muchos estudios han demostrado que volúmenes grandes (>30ml) se asocian a mal pronóstico funcional al alta y al mes de seguimiento; mientras que volúmenes pequeños (<30ml), se asocian a pronósticos más favorables (29).

Otro factor pronóstico es la localización del hematoma, los HIE profundos son los que se originan en los ganglios basales, el tálamo, la cápsula interna, el cerebelo, el tronco cerebral o los ventrículos. Los HIE localizados en cerebelo tienen la mayor tasa de mortalidad a los 30 días teniendo en cuenta el espacio limitado de la fosa posterior y el mayor riesgo de herniación (30). Los HIE lobares se asocian a mejor pronóstico a los 3, 6 y 12 meses en la Glasgow Outcome Scale y en el mRS (31).

La contaminación intraventricular está presente en el 45% de los HIE. La hemorragia intraventricular puede llevar a la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) y en consecuencia originar hidrocefalia obstructiva y edema generalizado (30). Todos los estudios relevantes aportan pruebas de que la hemorragia intraventricular se asocia de forma significativa con un aumento de la mortalidad y mal pronóstico. En un estudio realizado por Leira et al. se descubrió que el riesgo de deterioro neurológico precoz era 2,6 veces mayor (32).

Numerosos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que el edema asociado al HIE es un marcador cuantificable de lesión cerebral secundaria y se asocia a un mal pronóstico, por lo que se ha considerado un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento del HIE. Sin embargo, los hallazgos derivados de los estudios existentes sobre el edema son dispares y poco claros ya que no todos los estudios han demostrado que el edema afecte significativamente al pronóstico del HIE de forma independiente al volumen inicial (33).

Además de los factores clínicos (edad, estado funcional previo, presión arterial sistólica, coagulopatía, presencia de convulsiones o fiebre, hiperglicemia(30)) y características de imagen (volumen del hematoma, localización o presencia de contaminación ventricular) que influyen en el pronóstico en los pacientes con HIE, algunos signos de imagen evaluados tanto por TCCSC como por ATC se han incorporado recientemente como indicadores de crecimiento del HIE y mal pronóstico (26).

En 2007, el grupo de Wada demostró que el Spot Sign en la ATC, definido como un área de realce en el interior del hematoma, se ha relacionado con crecimiento del HIE (34) y mal pronóstico (35). Sin embargo, la ATC de emergencia no está ampliamente disponible para la evaluación del HIE en fase aguda y no se realiza de forma rutinaria en todos los centros.

Al ser la TCCSC el método diagnóstico de referencia en el HIE agudo, han surgido varios parámetros cualitativos (signos radiológicos) individuales en la TCCSC, que hacen referencia a características de forma (irregularidad) y densidad (heterogeneidad) del HIE, como alternativas prometedoras a los signos de la ATC. Algunos de estos indicadores individuales son:

- Signos que definen características de forma del HIE (irregularidad): Island sign (IS) (36), Swirl Sign (SwS) (37), cualquier irregularidad y la clasificación de forma de Barras (38).
- Signos que definen características de densidad del HIE (grado de heterogeneidad) Black hole (BH) sign (39), Blend sign (BS) (40), cualquier hipodensidad(41) y la clasificación de densidad de Barras (38).

En ocasiones, la interpretación de dichos signos es compleja y en algunos casos tienen definiciones parcialmente superpuestas, por lo que para unificarlos hemos agrupado las características de densidad y de forma del HIE, obteniendo dos nuevos indicadores combinados: Combined Barras total Score (CBTS) y Hematoma maturity Score (HMS).

Nuestra primera hipótesis es que los parámetros cualitativos (Signos Radiológicos) de la TCCSC se asocian a mal pronóstico en el HIE y que los indicadores combinados, que unifican características de densidad y forma, podrían ser superiores a los indicadores individuales prediciendo pronóstico funcional en pacientes con HIE.

Por otra parte, estos parámetros cualitativos (signos radiológicos) pueden estar sujetos a cierta subjetividad en la interpretación, habiéndose publicado variabilidad intra e interobservador. Esto se debe a la falta de consenso en los criterios de detección de los signos y a que algunos

signos tienen definiciones superpuestas (42) , por ejemplo, todo Swirl Sign que no contacte con el parénquima cerebral adyacente, también se clasifica como cualquier hipodensidad y como Black Hole (si la diferencia de densidad es $>28UH$).

Además, la sensibilidad y la precisión en la predicción pronóstica de estos signos es relativamente baja (entre el 14.3 al 39.2% para pronóstico funcional según el grupo de Law (43)), lo que puede dar lugar a estimaciones erróneas y podría llegar a afectar en la toma de decisiones.

Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar y utilizar parámetros cuantitativos reproducibles (biomarcadores), que minimicen el componente subjetivo de la evaluación radiológica cualitativa y que mejoren el rendimiento en la predicción del pronóstico de los signos radiológicos. Los biomarcadores de imagen son todas aquellas características que puedan medirse de forma objetiva, en este sentido, los valores de radiómica cumplen con estas premisas.

1.5. Radiómica

La Radiómica es un método que extrae un gran número de características (biomarcadores) de las imágenes médicas utilizando algoritmos de caracterización de datos (44) . Tiene el potencial de descubrir características de la imagen que son difíciles de identificar sólo con la visión humana, así como la capacidad para cuantificar hallazgos detectados por el ojo humano como la irregularidad de los bordes o la heterogeneidad de las lesiones.

Los datos obtenidos de las características de los tejidos (heterogeneidad, forma...) pueden utilizarse solos o en combinación con otras características del paciente (datos demográficos, histológicos, genómicos, proteómicos...) para resolver problemas clínicos y tomar decisiones (45).

Aunque la Radiómica puede ser aplicada a una gran cantidad de enfermedades, su mayor desarrollo hasta el momento ha sido en el campo de la oncología, donde se ha hipotetizado sobre si la Radiómica puede representar el fenotipo tumoral, para hacerlo así complementario a la información genética de los mismos.

A pesar del creciente interés clínico por la radiómica, los estudios publicados son difíciles de reproducir y validar. Incluso para la misma imagen, diferentes softwares producirán, a menudo, valores de radiómica diferentes. Esto se debe a que no existen definiciones estandarizadas de las características radiómica, con valores de referencia verificables y a que los esquemas de procesamiento de imágenes necesarios para calcular las características de radiómica no se implementan de forma estandarizada.

La iniciativa de estandarización de biomarcadores de imagen (de las siglas en inglés IBSI), es una colaboración internacional independiente que trabaja para estandarizar la extracción de biomarcadores a partir de imágenes, con el fin de realizar análisis cuantitativos (radiómica). Sus objetivos son (46):

- Establecer la nomenclatura y las definiciones de las características de radiómica comúnmente utilizadas.
- Establecer un esquema de procesamiento de imágenes.
- Proporcionar conjuntos de datos y valores de referencia para la verificación y calibración de las implementaciones de software para el procesamiento de imágenes y el cálculo de características.
- Proporcionar un conjunto de directrices de informe estandarizado para los estudios que incluyen análisis radiómicos.

3DSlicer es un paquete de software gratuito, de código abierto y multiplataforma, ampliamente utilizado en investigación de imágenes médicas. Este software tiene múltiples módulos que posibilita la segmentación de imágenes médicas, incluyendo un módulo denominado “Radiomics” con el que se pueden extraer los biomarcadores de radiómica de las imágenes médicas. El módulo “Radiomics” de 3DSlicer se basa en la librería pyRadiomics REF que es una librería gratuita para la extracción de biomarcadores radiómicos de las imágenes médicas, que cumple con el estándar IBSI.

Las características de radiómica están definidas (47) y se dividen en las siguientes categorías:

- First Order Statistics: describen la distribución de las intensidades de los vóxeles dentro de la región de la imagen definida por la máscara mediante métricas básicas y de uso común. Consta de 19 características: Energy, Total Energy, Entropy, Minimum, 10th Percentile, 90th Percentile, Maximum, Mean, Median, Interquartile Range, Range, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Root Mean Squared, Standard Deviation, Skewness, Kurtosis, Variance y Uniformity.
- Shape Features (3D): En este grupo de características se incluyen descriptores del tamaño y la forma tridimensional del ROI. Estas características son independientes de la

distribución de la intensidad del nivel de gris en el ROI y por lo que sólo se calculan sobre la imagen y la máscara no derivadas. A menos que se especifique lo contrario, las características se derivan de la forma aproximada definida por la malla triangular. Consta de 16 características: Mesh Volume, Voxel Volume, Surface Area, Surface Area to Volume ratio, Sphericity, Compactness 1, Compactness 2, Spherical Disproportion, Maximum 3D diameter, Maximum 2D diameter (slice), Maximum 2D diameter (Column), Maximum 2D diameter (Row), Major Axis Length, Minor Axis Length, Least Axis Length, Elongation y Flatness.

- Shape Features (2D): En este grupo de características se incluyen descriptores del tamaño y la forma bidimensional de la región de interés (ROI). Estas características son independientes de la distribución de la intensidad del nivel de gris en el ROI y, por lo tanto, solo se calculan en la imagen y la máscara no derivadas. A menos que se especifique lo contrario, las características se derivan de la forma aproximada definida por la malla de la circunferencia. Consta de 10 características: Mesh Surface, Pixel Surface, Perimeter, Perimeter to Surface ratio, Sphericity, Spherical Disproportion, Maximum 2D diameter, Major Axis Length, Minor Axis Length y Elongation.
- Gray Level Cooccurrence Matrix Features: método que caracteriza la textura de una imagen calculando la frecuencia con la que aparecen en una imagen pares de píxeles con valores específicos y en una relación espacial determinada, matriz de co-ocurrencia de nivel de gris y extrayendo después medidas estadísticas de esta matriz. Consta de 24 características: autocorrelation, Joint Average, Cluster Prominence, Cluster shade, Cluster Tendency, Contrast, Correlation, Difference Entropy, Difference Variance, Joint Energy, Joint Entropy, Informational Measure of Correlation, Informational Measure of Correlation 2, Inverse Difference Moment, Maximal Correlation Coefficient, Inverse

Difference Moment Normalized, Inverse Difference, Inverse Difference Normalized, Inverse Variance, Maximum Probability, Sum Average, Sum Entropy, Sum of Squares.

- Gray Level Run Length Matrix: cuantifica el recorrido del nivel de gris, que se define como la longitud de píxeles consecutivos que tienen el mismo valor de nivel de gris. Consta de 16 características: Short Run Emphasis, Long Run Emphasis, Gray Level Non-Uniformity, Gray Level Non-Uniformity Normalized, Run Length Non-Uniformity, Run Length Non-Uniformity Normalized, Run Percentage, Gray Level Variance, Run Variance, Run Entropy, Low Gray Level Run Emphasis, High Gray Level Run Emphasis, Short Run Low Gray Level Emphasis, Short Run High Gray Level Emphasis, Long Run High Gray Level Emphasis.
- Gray Level Size Zone Features: cuantifica las zonas de nivel de gris en una imagen. Una zona de nivel de gris se define como el número de vóxeles conectados que comparten la misma intensidad de nivel de gris. Consta de 16 características: Small Area Emphasis, Large Area Emphasis, Gray Level Non-Uniformity, Gray Level Non-Uniformity Normalized, Size-Zone Non-Uniformity, Size-Zone Non-Uniformity Normalized, Zone Percentage, Gray Level Variance, Zone Variance, Zone Entropy, Low Gray Level Zone Emphasis, High Gray Level Zone Emphasis, Small Area Low Gray Level Emphasis, Small Area High Gray Level Emphasis, Large Area Low Gray Level Emphasis, Large Area High Gray Level Emphasis.
- Neighbouring Gray Tone Difference Matrix: cuantifica la diferencia de un valor de gris y el valor gris medio de sus vecinos dentro de una distancia.
- Gray Level Dependence Matrix: cuantifica las dependencias del nivel de gris en una imagen. Consta de 14 características: Small Dependence Emphasis, Large Dependence

Emphasis, Gray Level Non-Uniformity, Dependence Non-Uniformity, Dependence Non-Uniformity Normalized, Gray Level Variance, Dependence Variance, Dependence Entropy, Low Gray Level Emphasis, High Gray Level Emphasis, Small Dependence Low Gray Level Emphasis, Small Dependence High Gray Level Emphasis, Large Dependence Low Gray Level Emphasis, Large Dependence High Gray Level Emphasis.

1.6. Clasificadores de Inteligencia Artificial

La Inteligencia Artificial (IA) es la disciplina que estudia la capacidad de las máquinas para imitar las funciones cognitivas de los humanos. En 1956, John McCarthy fue el responsable de introducir el término “Inteligencia Artificial”, definiéndolo como “la ciencia e ingenio de hacer máquinas inteligentes, especialmente programas de cómputo inteligentes”.

Recientemente, Kaplan y Haenlein definen la inteligencia artificial como «la capacidad de un sistema para interpretar correctamente datos externos, para aprender de dichos datos y emplear esos conocimientos para lograr tareas y metas concretas a través de la adaptación flexible»(48).

La IA, según su nivel de inteligencia, se puede dividir en estrecha o débil y en general. En la IA estrecha o débil, la computadora está entrenada para realizar una tarea específica, por otra parte, en la IA general, la computadora adquiere la habilidad para razonar, aprender, percibir, entender y funcionar como un humano (49).

El aprendizaje automático es una rama de la inteligencia artificial relacionada con el análisis de datos. En este caso, el concepto “aprendizaje” se refiere a la identificación de comportamientos observados en los datos analizados y su generalización sobre datos no analizados. Existen 3 grandes formas de aprendizaje automático:

- Aprendizaje por refuerzo: Tipo de aprendizaje basado en el proceso de “ensayo y error”. El aprendizaje se produce desde cero, los datos que se analizan son los resultantes de la interacción de un agente con su entorno.
- Aprendizaje supervisado: Tipo de aprendizaje en el que se busca crear modelos que puedan predecir una variable resultado. Se trata de realizar análisis predictivo de los datos, es decir, el objetivo es realizar una predicción sobre datos no analizados.

- Aprendizaje no supervisado: Tipo de aprendizaje que se ocupa de solucionar problemas donde no existe una variable especial de interés. Se trata de realizar un análisis descriptivo de los datos. El objetivo es encontrar correlaciones y patrones a partir de la similitud de los datos que componen la muestra.

El aprendizaje supervisado se encarga de solucionar problemas de predicción de una variable resultado. El objetivo de este tipo de aprendizaje es analizar los datos disponibles, para crear modelos que puedan realizar la predicción de una variable resultado, sobre datos no analizados. Hay múltiples algoritmos de aprendizaje supervisado pero los que han demostrado mejores rendimientos en la literatura médica son los de árboles de decisión tipo bosques aleatorios y tipo CatBoost, k-vecinos más cercanos y máquinas de vector de soporte.

Nuestra segunda hipótesis es que los parámetros cuantitativos (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica), pueden predecir mal pronóstico en el HIE, al objetivar, además de las características cualitativas (subjetivas de heterogeneidad e irregularidad), otras características no apreciables a simple vista (intensidad, forma, textura...).

2. HIPÓTESIS

Planteamos las siguientes hipótesis:

Los parámetros cualitativos (signos radiológicos) de la TC cerebral sin contraste (TCCSC), representan un factor pronóstico de HIE y su identificación temprana puede contribuir a estratificar el riesgo de mal pronóstico funcional al alta.

Los parámetros cuantitativos (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica), predicen mal pronóstico en el HIE, al reflejar además de las características cualitativas (heterogeneidad e irregularidad), otras características no apreciables a simple vista (intensidad, forma, textura...).

3. OBJETIVOS

1. Análisis cualitativo (signos radiológicos): analizar si los nuevos indicadores radiológicos combinados de la TC cerebral sin contraste: Combined Barras total Score (CBTS) y Hematoma maturity Score (HMS) se asocian a mal pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE, en comparación con los signos radiológicos individuales previamente descritos.
2. Análisis cuantitativo (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica): evaluar si los biomarcadores basados en radiómica de la TC cerebral sin contraste, mediante clasificadores de inteligencia artificial, pueden predecir el pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Análisis observacional retrospectivo de pacientes con HIE confirmado por TCCSC. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica local (número de registro HCB/2020/0180) según lo establecido en las leyes y normas nacionales (*Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica*) e internacionales (*“Declaración de Helsinki, en su última actualización de Fortaleza, Brasil, 2013”*). Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se requirió el consentimiento informado específico para la inclusión en el estudio.

4.2. Población a estudio

Estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de HIE confirmado por TCCSC entre enero 2016 y abril 2018 en nuestro centro. Los criterios de inclusión de este análisis fueron pacientes de más de 18 años y con TCCSC realizado dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Se excluyeron los pacientes con HIE secundaria. En el análisis cuantitativo, además se excluyeron los pacientes en los que no estaban disponibles las variables de radiómica.

Se recogieron datos demográficos (edad, sexo), hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) factores de riesgo cerebrovascular y cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica), antecedentes médicos de HIE o ictus previo y tratamiento farmacológico antiagregante o anticoagulante concomitante. Al ingreso, se registró la tensión arterial sistólica y diastólica (mmHG), glicemia (mmol/l) y la evaluación neurológica inicial mediante la escala “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS).

Se documentaron los casos en los que durante el ingreso se activó la limitación de esfuerzo terapéutico (LET), la necesidad de cirugía evacuadora y de drenaje ventricular.

El pronóstico funcional al alta se determinó utilizando la Escala Modificada de Rankin (mRS) al alta.

4.3. Protocolo de imagen

Se realizó una TCCSC secuencial en dos equipos de TC multicorte (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare y Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare). Se obtuvieron imágenes secuenciales axiales paralelas a la línea orbitomeatal desde la base del cráneo hasta el vértice, utilizando parámetros estándar de 140kV, 230mAs y reconstrucciones axiales con un grosor de 5mm.

4.4. Análisis cualitativo- Signos radiológicos

Se analizó la localización del HIE (ganglios basales, lobar, tronco encefálico y cerebelo), la presencia de hemorragia intraventricular, el volumen del hematoma (ml) y la etiología (hipertensiva, amiloide, desconocida). El volumen del hematoma se calculó según el método validado $A \times B \times C / 2$ (50).

La interpretación de los signos radiológicos se realizó de forma independiente por dos radiólogos con experiencia, sin acceso a la información clínica. En caso de discrepancia en la detección de los signos se llegó a un consenso.

Los indicadores individuales y combinados analizados se resumen en la Figura 1.

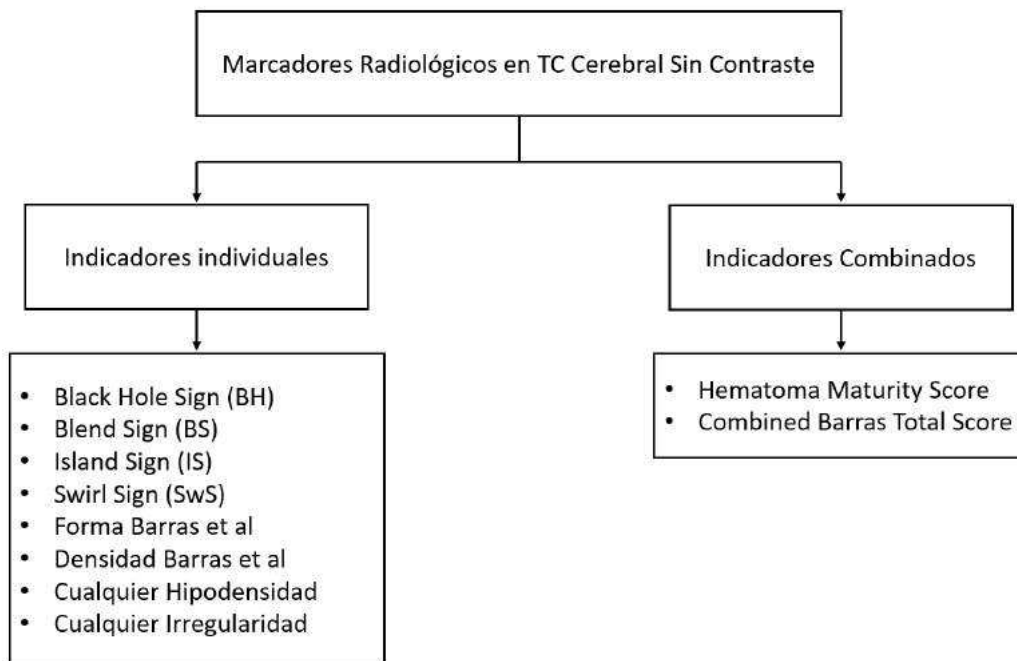


Figura 1. Análisis cualitativo - Resumen de los Indicadores Individuales y Combinados analizados en la TC Cerebral sin Contraste.

4.4.1. Indicadores individuales (Figura 2 y 3):

- Black Hole sign (BH): Características de densidad. Área hipodensa totalmente incluida en el espesor del hematoma, con una diferencia de densidad entre las dos regiones de ≥ 28 Unidades Hounsfield (UH) (39, 51).
- Blend Sign (BS): Características de densidad. Hematoma con dos componentes bien diferenciados, un área no encapsulada de hipodensidad relativa con respecto al resto de hematoma cerebral (hiperdenso) adyacente, con una diferencia de densidad ≥ 18 UH entre las dos regiones (40).
- Island Sign (IS): Características de morfología. Presencia de tres o más hematomas pequeños separados del hematoma principal o cuatro o más pequeños hematomas en contacto con el hematoma principal (36).

- Swirl Sign (SwS): Características de densidad. Presencia de zonas de morfología redondeada hipodensas o isodensas (con respecto al resto del hematoma) en el interior del HIE (37).
- Clasificación de Barras: escala del 1 al 5 para reflejar la apariencia del HIE en términos de densidad y morfología. La escala va desde HIE regulares y homogéneos (valor 1) a HIE irregulares y heterogéneos (valor 5). Tras su definición agruparon los hematomas según su densidad en homogéneos (si el valor en esta escala es ≤ 2) y heterogéneos (valor ≥ 3) y acorde a su morfología en regulares (valor ≤ 2) e irregulares (valor ≥ 3) (52) . Figura 3.
- Cualquier hipodensidad: Características de densidad. Cualquier región hipodensa encapsulada en el interior del hematoma, sin conexión con el parénquima cerebral adyacente al HIE (41, 53).
- Cualquier irregularidad: Características de morfología. Cualquier irregularidad en los márgenes del HIE, en contacto o no con el hematoma principal.

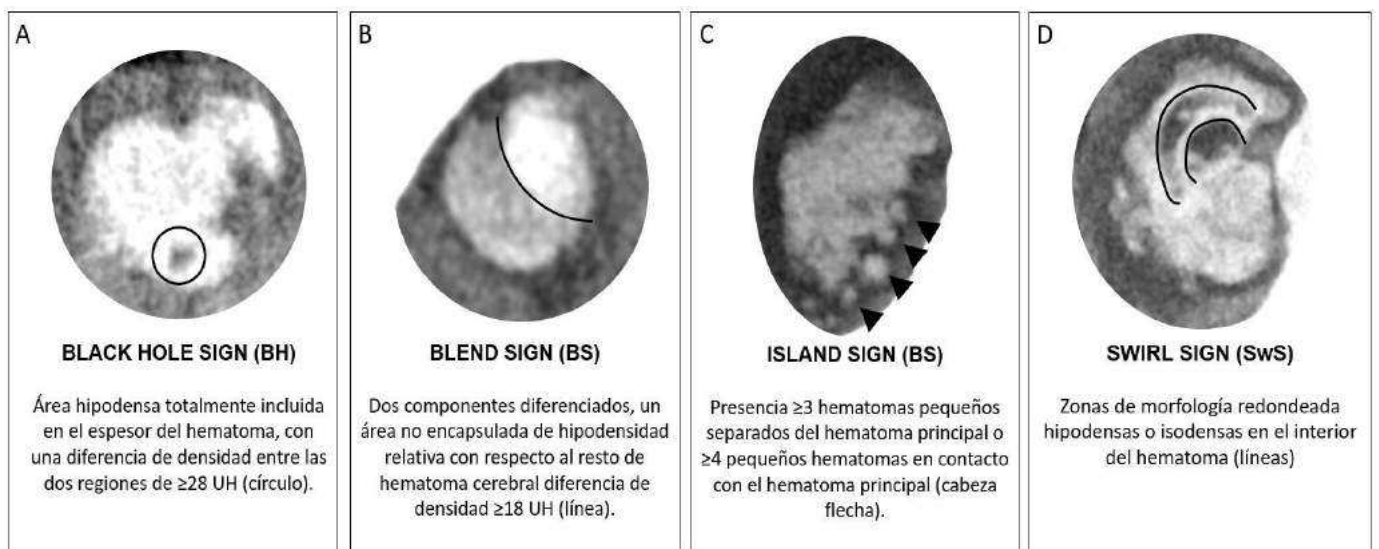


Figura 2. Análisis cualitativo - Indicadores Individuales de la TCCSC. Definición de los Indicadores Individuales: a. Black Hole Sign; b. Blend Sign; c. Island sign; d. Swirl Sign.

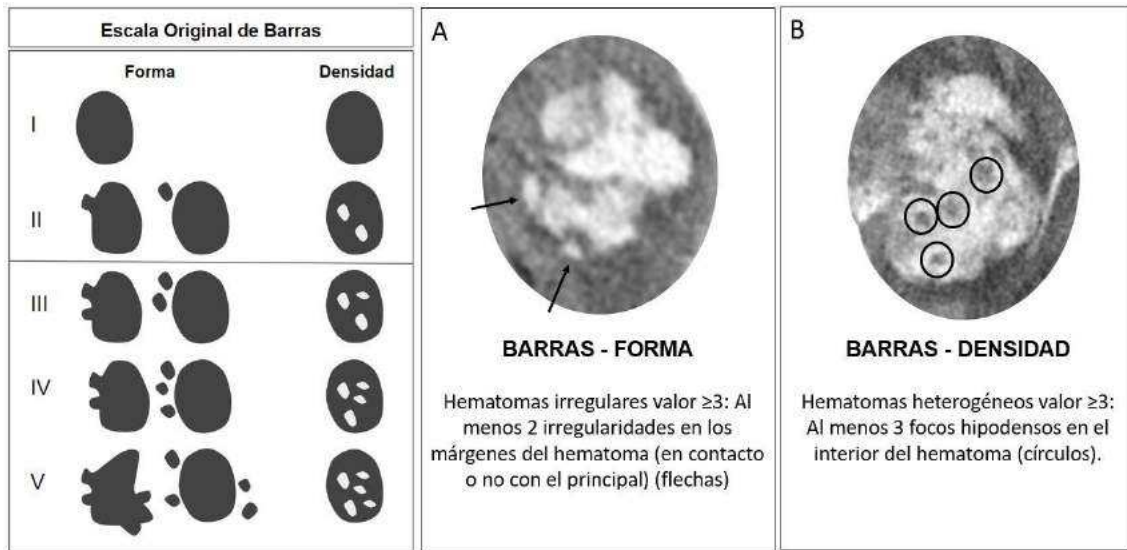












Figura 3. Análisis cualitativo - Indicadores Individuales de la TCCSC (continuación). Escala original de Barras. Definición de los indicadores individuales: a. Hematomas Irregulares según Barras; b. Hematomas Heterogéneos según Barras.

4.4.2. Indicadores combinados:

- Hematoma maturity Score (HMS) (Figura 4): combinación de características de forma y densidad. Categorías:
 - Maduro: HIE completamente homogéneo en densidad y morfología (sin ninguna irregularidad o hipodensidad)
 - Inmaduro: HIE que presenta alguna irregularidad o hipodensidad.
- Combined Barras total Score (CBTS): combinación de características de forma y densidad. Categorías:
 - CBTS<4: HIE homogéneo y regular, la suma de los dos valores de la clasificación de Barras original (densidad + forma) es <4.
 - CBTS ≥ 4 : HIE heterogéneo e irregular, la suma de los dos valores de la clasificación de Barras original (densidad + forma) es ≥ 4 .

Escala Original de Barras			
	Forma	Densidad	
I			Maduro
II			Inmaduro
III			
IV			
V			

Hematoma maturity score

Figura 4. Análisis cualitativo - Indicadores Combinados. Diagrama que define las dos categorías del Hematoma Maturity Score utilizando la Escala original de Barras. Los HIE maduros son completamente homogéneos en densidad y en forma; mientras que los HIE inmaduros presentan cualquier irregularidad en densidad o forma.

4.5. Análisis cuantitativo- Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica

4.5.1. Segmentación

- Las imágenes de la TCCSC de cada paciente incluido en el estudio se importaron desde el Picture Archiving and Communication System (PACS) al software 3D Slicer, donde se utilizó el módulo Segment Editor para la segmentación.
- El proceso de segmentación fue llevado a cabo por un radiólogo cualificado sin acceso a la información clínica. Los contornos de todos los HIE fueron dibujados manualmente corte a corte y se formaron los volúmenes de interés tridimensionales (VOI) de cada HIE.
- Desde el módulo Radiomics del Software 3D Slicer se obtuvieron de forma automática un total 105 variables de cada uno de los VOI, variables relacionadas con la intensidad, la forma y la textura. El proceso de segmentación se muestra en la Figura 5.

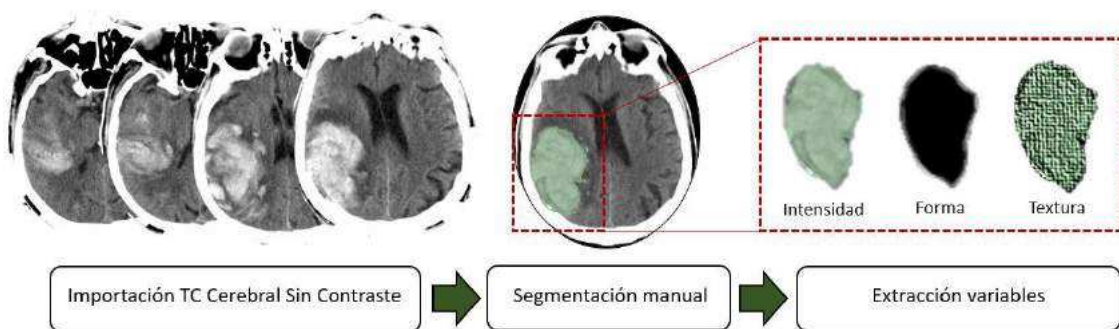


Figura 5. Proceso de segmentación.

4.6. Análisis estadístico Cualitativo (Signos Radiológicos)

En la descripción de la muestra se emplearon la media y la desviación estándar (DE) para variables cuantitativas o bien la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) en caso de no seguir una distribución normal. Las variables cualitativas se representaron por las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría.

El grado de concordancia interobservador para determinar la presencia de los diferentes signos radiológicos en la TCCSC, fue determinada utilizando Cohen's Kappa Score (54). Valores de 0.21 a 0.4, 0.41 a 0.6, 0.61 a 0.8 y 0.81 a 1 indican respectivamente baja, moderada, sustancial y excelente grado de concordancia entre los lectores.

El pronóstico funcional se determinó utilizando la Escala Modificada de Rankin (mRS) al alta. Para el análisis cualitativo (Signos Radiológicos) el mRS fue tricotomizado dependiendo del grado de incapacidad o dependencia al alta: no síntomas o incapacidad muy leve o leve (mRS 0-2); Incapacidad moderada o grave (mRS 3-5) y muerte (mRS 6).

Los datos demográficos, clínicos y radiológicos se analizaron y compararon entre los grupos predefinidos de mRS. Se utilizaron la prueba χ^2 para comparar variables categóricas entre grupos independientes y ANOVA o Kruskal Wallis para comparar variables cuantitativas entre más de dos grupos independientes en función de si la distribución es normal o no respectivamente.

Se llevaron a cabo análisis de regresión logística multivariante para investigar la Odds Ratio (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% de los diferentes signos radiológicos de la TCCSC para predecir pronóstico funcional al alta. Para los modelos multivariantes se incluyeron las variables con valores de $p < 0.1$ en el estudio univariante. Se calculó el área bajo la curva (AUC) para evaluar la precisión de los signos radiológicos en la TCCSC de predecir mal pronóstico (mRS>2).

La significación estadística se definió como $p < 0.05$. Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS25 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

4.7. Análisis estadístico Cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica)

El pronóstico funcional se determinó utilizando mRS al alta. Para el estudio cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica) el mRS fue dicotomizado en buen (mRS0-2) o mal pronóstico (mRS3-6).

4.7.1. Procesamiento de datos

Todas las variables obtenidas se sometieron a un procesamiento inicial para asegurar el correcto funcionamiento de los clasificadores:

- Se excluyeron los pacientes que tenían valores perdidos (ausentes) en alguna de las 105 variables.
- Mediante el algoritmo isolation forest se eliminaron el 5% de los pacientes con valores extremos.
- Se llevó a cabo un proceso de estandarización y normalización para convertir las variables de radiómica en variables con una distribución normal con valores comprendidos entre 0 y 1.

4.7.2. Reducción de la dimensionalidad

Una vez realizado el procesamiento inicial de las variables de radiómica, se procede a realizar distintas técnicas de reducción de la dimensionalidad. Esto se puede realizar a través de la selección de variables o de algoritmos de reducción de la dimensionalidad lineales o no lineales. El proceso de seleccionar variables es el proceso de identificar y retirar cuanta más información irrelevante y redundante como sea posible (55).

Por otra parte, el proceso de reducción de la dimensionalidad es el proceso de reducir el número de variables del conjunto de datos mediante la obtención de un conjunto de nuevas variables

que resuman la información de las originales. La aplicación de técnicas de reducción de la dimensionalidad al conjunto de datos hace que pierdan su capacidad de interpretación. Si la interpretación de los resultados es importante para su análisis, estos algoritmos no son los que se deben aplicar. Dado que contamos con una muestra de 70 pacientes para entrenar el modelo, intentaremos seleccionar o reducir la dimensionalidad en 7 variables para minimizar el efecto del sobre entrenamiento.

Métodos empleados de selección de variables y de reducción de la dimensionalidad:

- Uso de todas las variables de radiómica sin seleccionar ni reducir su dimensionalidad, por lo que usamos las 105 variables.
- Seleccionamos 7 variables según tengan mayor diferencia entre los valores promedio de la característica en diferentes clases, siempre y cuando no exista correlación entre ellas (coeficiente de correlación de Spearman < 0.5).
- Algoritmos de reducción de la dimensionalidad lineal:
 - PCA-80 (Principal Component Analysis): Es un procedimiento estadístico que transforma ortogonalmente las n dimensiones numéricas originales de un conjunto de datos en un nuevo conjunto de n dimensiones llamadas componentes principales. En este caso, el nuevo conjunto tendrá tantas dimensiones como sean necesarias para conservar el 80% de la variación de los datos.
 - PCA-90: En este caso, el nuevo conjunto tendrá tantas dimensiones como sean necesarias para conservar el 90% de la variación de los datos.
- Algoritmos de reducción de la dimensionalidad no lineales con los que seleccionaremos 7 nuevas dimensiones (variables) para representar nuestras variables originales:
 - tSNE-7 (incrustación de vecinos estocásticos distribuidos en t): Es un algoritmo que calcula la probabilidad de que pares de puntos de datos en el espacio de

alta dimensión estén relacionados y luego elige una inserción de baja dimensión que produce una distribución similar.

- Isomap-7 (Mapeo de características isométricas): Es un algoritmo que proyecta los datos a una dimensión inferior, preservando la distancia más corta entre dos puntos de una curva.
- LLE-7 (Incrustación localmente lineal): Es un algoritmo que mantiene las características lineales locales de las muestras, por lo que cada punto puede estar representado como una suma lineal y ponderada de sus vecinos.

4.7.3. Construcción del modelo

Se aplicaron los siguientes algoritmos para la construcción del modelo:

- K vecinos más cercanos (KNN): Es uno de los algoritmos de clasificación más básicos, es un algoritmo de aprendizaje no paramétrico, es decir, no hace suposiciones sobre la forma funcional de los datos. Por el contrario, es un algoritmo basado en instancias, es decir, el algoritmo no aprende un modelo, sino que memoriza las instancias de entrenamiento que son usadas como “base de conocimiento” para realizar las predicciones.
 - Distancia Euclidiana (KNN-E): Es la distancia en línea recta o la trayectoria más corta posible entre 2 puntos.
 - Distancia Manhattan (KNN-M): La distancia Manhattan entre 2 puntos es la suma de las diferencias absolutas de sus coordenadas. Es decir, es la suma de las longitudes de los dos catetos del triángulo rectángulo. Es la distancia entre 2 puntos en una cuadrícula de calles tipo ciudad, en la que es no es posible recorrer los 2 puntos en línea recta.
- Máquinas de vectores de soporte (SVM): Es un algoritmo que representa las instancias de la muestra en el espacio, separando las clases a 2 espacios mediante un hiperplano

de separación. Cuando las nuevas instancias se introducen en el modelo, en función de los espacios a los que pertenezcan, pueden ser clasificadas a una u otra clase. Una SVM construye un hiperplano o conjunto de hiperplanos en un espacio de alta dimensionalidad que puede ser utilizado en problemas de clasificación o regresión. La manera más simple de realizar la separación es mediante una línea recta, un plano recto, pero los problemas a estudiar no se suelen representar en casos de dos dimensiones. Habitualmente, un algoritmo de SVM debe tratar con curvas no lineales de separación y más de dos variables predictoras. La representación por medio de funciones Kernel ofrece una solución a este problema, ya que toman un espacio de entrada de baja dimensión y lo transforman en un espacio dimensional más alto, es decir, convierte el problema no separable en un problema separable.

- Kernel Polinomial (P-SVM)
 - Kernel Radial (R-SVM)
 - Kernel Sigmoideo (S-SVM)
- Random Forest: En este algoritmo se ejecutan varios algoritmos de árboles de decisiones en “bagging”, es decir, los distintos árboles ven distintas proporciones de datos, por lo que cada árbol se entrenará con distintas muestras de datos para un mismo problema. Para clasificar una nueva instancia, cada árbol de decisión da una clasificación y finalmente la decisión con mayor “votos” es la predicción del algoritmo.
 - 10 árboles (RF-10)
 - 50 árboles (RF-50)
 - CatBoost: Algoritmo construido con árboles decisión individuales entrenados de forma secuencial, de forma que cada nuevo árbol trata de mejorar los errores del anterior (“boosting”). La predicción de una nueva instancia se obtiene agregando las predicciones de todos los árboles individuales que forman el modelo.

La muestra se dividió en dos cohortes estratificadas según el pronóstico funcional al alta, una cohorte de prueba (70%) y otra de validación de entrenamiento (30%). Se realizaron 10 iteraciones de validación cruzada estratificada en la cohorte de entrenamiento y se calculó la media de los valores de AUC. Una vez realizado el entrenamiento, se calculó la sensibilidad de cada uno de los modelos en la cohorte de validación, ya que el objetivo del clasificador es detectar los pacientes con mayor riesgo de tener mal pronóstico funcional al alta.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes incluidos

Un total de 128 pacientes con HIE entre enero del 2016 y abril del 2018 fueron inicialmente incluidos en el estudio. De ellos, 9 pacientes fueron excluidos por presentar HIE secundarios: 1 paciente sufrió HIE secundario a tumor cerebral; 5 presentaron HIE secundario a malformación arterio-venosa (MAV) (3 cavernomas cerebrales y 2 MAV), 1 paciente sufrió hemorragia intraventricular primaria, 1 paciente HIE secundario a trombosis venosa y 1 paciente fue diagnosticado de transformación hemorrágica de ictus isquémico. De los 119 pacientes restantes, 5 fueron excluidos porque el mRS no fue documentado al alta. Por lo tanto, para el análisis cualitativo, un total de 114 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron finalmente incluidos en el estudio.

Para el análisis cuantitativo, se excluyeron 9 pacientes por no disponer de las variables de radiómica, por lo que, para el análisis cuantitativo, un total de 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. Figura 6.

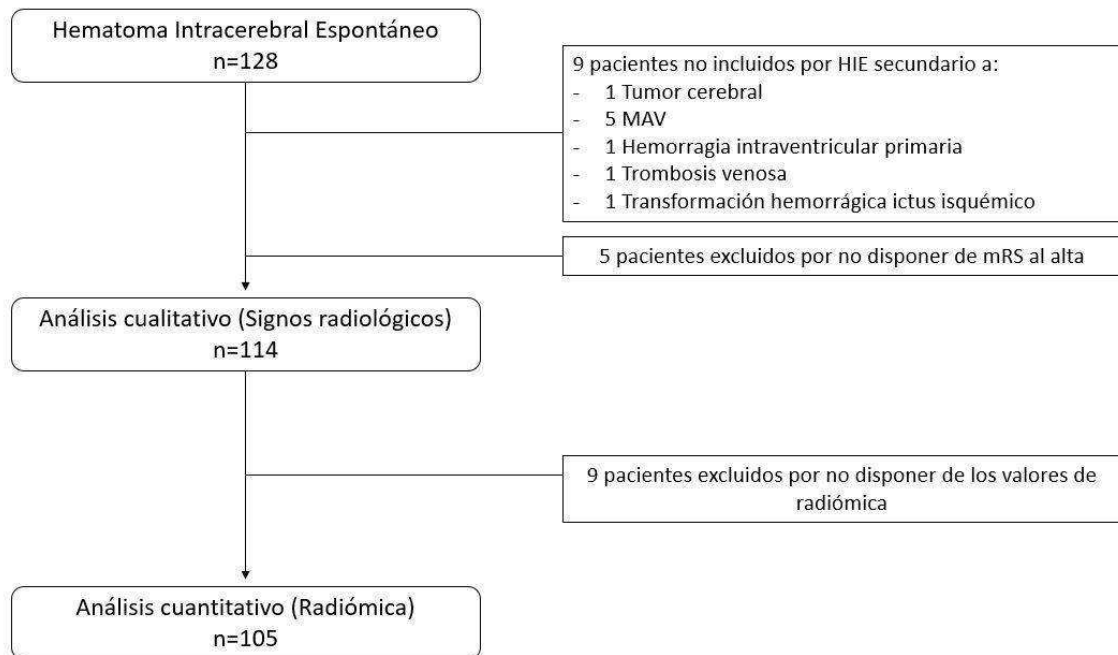


Figura 6. Flowchart.

5.2. Características de los pacientes-Estudio descriptivo

De los 114 pacientes incluidos para el análisis cualitativo, el 62 (54.4%) eran hombres, con una media de edad de 78 años (RIQ 67-84). En cuanto a los antecedentes personales, 72 (63%) pacientes padecían hipertensión, 42 (36.8%) dislipemia, 26 (22.8%) DM y 25 (21.9%) Fibrilación FA. Como hábitos tóxicos, 7 (6,1%) de los pacientes consumían alcohol de forma habitual y 8 (7%) eran fumadores. Ocho pacientes (7%) tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, 6 (5.3%) habían sufrido previamente un HIE y 14 (12.3%) un accidente isquémico cerebrovascular. Veintiséis (22.8%) estaban bajo tratamiento anticoagulante y antiagregante cuando sucedió el evento. Con respecto a la evaluación neurológica inicial, el NIHSS medio inicial fue de 15 (RIQ 5-22), la glicemia media en la analítica del ingreso fue de 138 mmol/l (RIQ 116-169mmol/l) y las presiones sistólicas y diastólicas medias de 159mmHg (RIQ 141-185mmHg) y 83mmHg (RIQ 68-103mmHg), respectivamente. (Tabla 1).

En la evolución durante el ingreso, 4 pacientes (3.5%) requirieron cirugía evacuadora del hematoma y 5 pacientes (4.4%) drenaje ventricular. En 27 pacientes (23.7%) se activó LET. La distribución de los pacientes en función del pronóstico funcional al alta en fue la siguiente: 17 (14.9%) no presentaron síntomas o incapacidad muy leve o leve (mRS 0-2); 58 (50,9%) Incapacidad moderada o grave (mRS 3-5) y 39 (34,2%) fallecieron (mRS 6).

5.3. Características Radiológicas-Estudio descriptivo

La localización más frecuente del HIE fue la lobar (n54, 47%), seguida de los HIE profundos (n49, 43%), los cerebelosos (n8, 7%) y por último los localizados en el tronco encefálico (n3, 3%). El volumen medio del HIE fue 18,4ml (RIQ 5-51.5ml) y en 52 casos (45,6%) existía contaminación ventricular.

Con respecto a la etiología, la predominante fue la hipertensiva (HTA) (n75, 65.8%), seguida de la etiología amiloide (n22, 19.3%) y siendo 17 de los HIE (14.9%) de causa desconocida.

La frecuencia de detección de los signos radiológicos individuales en la muestra total fue la siguiente: Cualquier irregularidad (n91, 79.8%); Cualquier hipodensidad (n91, 79.8%); Forma (Barras ≥ 3) (n61, 53%); Densidad (Barras ≥ 3) (n29, 25.4%); IS (n55, 48.2%); BS (n26, 22.8%); SwS (n2, 1.7%); BH (n 23, 20.2%).

En cuanto a la distribución de los signos radiológicos combinados, la frecuencia de aparición en fue: HMS (Inmaduro) n95, 83.3%; y CBTS ≥ 4 n79, 69.3%.

La concordancia interobservador fue sustancial o excelente para la identificación de IS, BS, BH, densidad y forma irregular (Barras ≥ 3) (BH k=0.76, IS k=0.79; BS k=0.65; Densidad k=0.807 y Forma k=0.863). La concordancia interobservador fue baja para la detección de Sws (k=0.3).

5.4. Análisis cualitativo (Signos Radiológicos)

5.4.1. Estudio univariante

Los resultados del estudio univariante en el que se valoran los datos demográficos, antecedentes personales y variables al ingreso de la población total y comparando los tres subgrupos se resumen en la Tabla 1. Se observaron diferencias significativas entre los grupos en las variables edad (p 0.014), consumo de alcohol (p 0.044) y tabaco (p 0.039), HTA (p 0.006), FA (p 0.038), HIE previo (p 0.030) y en la toma de anticoagulantes (p 0.006). Se encontraron diferencias significativas en el NIHSS al ingreso (p 0.0001) y los valores de glicemia inicial (p <0.0001).

	Total n(%)	mRS 0-2 n17(14.9)	mRS 3-5 n58(50.9)	mRS 6 n39(34.2)	Valor p
Características demográficas					
Edad (años) Media (RIQ)	78 (67-84)	68 (51.5-78.5)	78 (68-85.2)	79 (70-83)	0.014
Sexo (masculino)	62 (54.4)	10 (16.1)	31 (50)	21 (33.9)	0.923
Antecedentes					
Alcohol	7 (6.1)	2 (11.8)	5 (8.6)	0	0.044
Tabaco	8 (7)	4 (23.5)	3 (5.2)	1 (2.6)	0.039
HTA	72 (63.2)	6 (35.3)	35 (60)	31 (79.5)	0.006
Dislipemia	42 (36.8)	3 (17.6)	23 (39.7)	16 (41)	0.204
DM	26 (22.8)	1 (5.9)	15 (25.9)	10 (25.6)	0.128
FA	25 (21.9)	0	13 (22.4)	12 (30.8)	0.038
Cardiopatía isquémica	8 (7)	0	3 (5.2)	5 (12.8)	0.108
HIE previo	6 (5.3)	0	1 (1.7)	5 (12.8)	0.030
Ictus previo	14 (12.3)	1 (5.9)	6 (10.3)	7 (17.9)	0.362
Antiagregantes	26 (22.8)	2 (11.8)	16 (27.6)	8 (20.5)	0.333
Anticoagulantes	26 (22.8)	0	14 (24.1)	12 (30.8)	0.006
Variables al ingreso					
Glicemia, Mediana(RIQ), Mmol/l	138 (116-169)	117 (106.5-146.5)	129.5 (113.7-161.2)	163 (138-210)	<0.0001
TA Sistólica, Mediana(RIQ),mmHG	159 (141-185)	155.5 (135.3-187.5)	154.5 (141-172.5)	180.5 (149.5-205.2)	0.190
TA Diastólica,Mediana(RIQ),mmHG	83 (68-103)	77.5 (65.3-100)	81.5 (66-99)	99 (73.8-110)	0.161
NIHSS inicial, Mediana(RIQ)	15 (5-22)	3 (0.5-6.5)	12.5 (6-17.8)	24 (21-36)	0.0001
<i>Tabla 1. Estudio univariante.</i>					
<p>Nota: Los resultados con distribución normal están descritos por mediana, RIQ y porcentaje. Después de estudiar la distribución de la muestra, la prueba de Kruskal wallis fue utilizado para analizar las variables edad, glicemia, TAD, NIHSS inicial y Volumen del HIE. El test ANOVA fue utilizado para TAS y X2 para el resto de las variables.</p> <p>Abreviaturas: Escala Modificada de Rankin (mRS), Rango Intercuartílico (RIQ), Hipertensión (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Fibrilación auricular (FA), Hematoma intracerebral espontáneo (HIE), Tensión arterial (TA), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)</p>					

Los resultados del análisis univariante en el que se valoran las características radiológicas del HIE según el mRS al alta se resumen en la Tabla 2. Se encontraron diferencias significativas en el volumen medio del hematoma ($p < 0.0001$) y la presencia de extensión ventricular ($p < 0.0001$) entre los grupos de mRS al alta.

	Total n(%)	mRS 0-2 n17(14.9)	mRS 3-5 n58(50.9)	mRS 6 n39(34.2)	Valor p
Localización					0.478
Lobar	54 (47)	9 (52.9)	24 (41.1)	21 (53.8)	
Profunda	49 (43)	8 (47.1)	29 (50)	12 (30.8)	
Cerebelo	8 (7)	0	4 (6.9)	4 (10.3)	
Tronco encefálico	3 (3)	0	1 (1.7)	2 (5.1)	
Volumen, Mediana(RIQ), ml	18.4 (5-51.5)	8 (5-20)	15 (6.8-29.8)	71 (25-130)	<0.0001
Extensión ventricular	52 (45.6)	4 (23.5)	18 (31)	30 (76.9)	<0.0001
Etiología					0.385
HTA	75(65.8)	12 (70.6)	41 (70.7)	22 (56.4)	
Amiloide	22(19.3)	4 (23.5)	10 (17.2)	8 (20.5)	
Desconocida	17(14.9)	1 (5.9)	7 (12.1)	9 (23.1)	

Tabla 2. Estudio univariante. Características Radiológicas

En la Tabla 3 se resumen los resultados del estudio univariante en el que se analizan los signos radiológicos según el pronóstico funcional al alta. Los signos que se asociaron de forma significativa a mal pronóstico funcional al alta fueron:

- Signos Radiológicos individuales: cualquier hipodensidad e irregularidad ($p < 0.0001$), forma irregularidad y heterogénea según la clasificación original de Barras ($p < 0.0001$ y 0.003 respectivamente), IS ($p < 0.0001$)
- Signos Radiológicos Combinados: categoría Inmaduro del Hematoma Maturity Score ($p < 0.0001$) y $CBTS \geq 4$ ($p < 0.0001$).

	Total n(%)	mRS 0-2 n17(14.9)	mRS 3-5 n58(50.9)	mRS 6 n39(34.2)	Valor p
Signos Radiológicos Individuales					
Cualquier hipodensidad	91 (79.8)	7(41.2)	48 (82.8)	36 (92.3)	<0.0001
Cualquier Irregularidad	91 (79.8)	7(41.2)	48 (82.8)	36 (92.3)	<0.0001
Morfología Barras ≥ 3	61 (53)	3 (17.6)	27 (46.6)	31 (79.5)	<0.0001
Densidad Barras ≥ 3	29 (25.4)	3 (17.6)	8 (13.8)	18 (46.2)	0.003
IS	55 (48.2)	3 (17.6)	22 (37.9)	30(70.6)	<0.0001
BS	26 (22.8)	6 (35.3)	13 (22.4)	7 (17.9)	0.185
SwS	2 (1.7)	0	1 (1.7)	1(2.6)	0.517
BH	23 (20.2)	2 (11.8)	5 (8.6)	16 (41)	0.001
Signos Radiológicos Combinados					
Hematoma Maturity Score: Inmaduro	95 (83.3)	9 (52.9)	49 (84.5)	37 (94.9)	<0.0001
CBTS ≥ 4	79 (69.3)	5 (29.4)	39 (67.2)	35 (89.7)	<0.0001

Tabla 3. Estudio univariante. Signos Radiológicos.

5.4.2. Estudio multivariante

Las variables con resultado de valores de $p < 0.1$ en el estudio univariante se incluyeron para el análisis multivariante. En el análisis estadístico NIHSS y el Volumen del HIE se asociaron de forma significativa ($\rho=0.573$, $p < 0.001$) y ambas variables se asociaron a mal pronóstico funcional al alta ($p < 0.0001$ para ambas). Para el estudio multivariante se incluyó el volumen del hematoma y no NIHSS.

Por lo tanto, el estudio multivariable se ajustó por las variables: edad, antecedentes de FA, HTA, anticoagulación, glicemia al ingreso, volumen del hematoma y extensión ventricular. Los resultados del estudio multivariante se resumen en la Tabla 4.

	OR (IC 95%)	Valor p
Signos Radiológicos Individuales		
Cualquier Hipodensidad	4.768 (1.564-14.536)	0.006
Cualquier Irregularidad	4.768 (1.564-14.536)	0.006
Morfología Barras ≥ 3	2.086 (0.800-5.441)	0.133
Densidad Barras ≥ 3	1.266 (0.431-3.720)	0.668
IS	1.748 (0.646-4.732)	0.271
BS	0.237 (0.075-0.747)	0.014
BH	2.733 (0.72-9.679)	0.119
Signos Radiológicos Combinados		
Hematoma Maturity Score: Inmaduro	5.872 (1.758-19.616)	0.006
CBTS ≥ 4	3.205 (1.160-8.851)	0.025

Tabla 4. Estudio Multivariante Signos Radiológicos.

El Área bajo la curva (AUC) para predecir mal pronóstico al alta fue de 0.779 para la categoría Inmaduro del HMS, 0.734 para CBTS ≥ 4 , 0.727 para cualquier hipodensidad e irregularidad y 0.427 para BS (Figura 7).

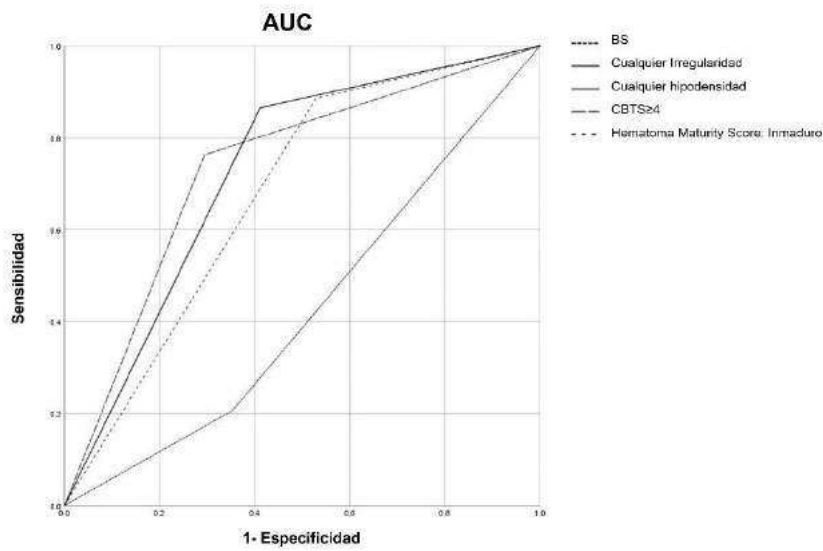


Figura 7. Área bajo la curva para los grupos dependiente o mortalidad (mRS 0-2 vs mRS 3-6) para las categorías Hematoma Maturity Score (inmaduro), CBTS ≥ 4 , cualquier hipodensidad, cualquier irregularidad y BS.

5.5. Análisis cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica)

5.5.1. Procesamiento de los datos y Cohorte de entrenamiento

Para el análisis cuantitativo, un total de 105 pacientes cumplieron finalmente los criterios de inclusión y fueron analizados (Figura 6).

Las características de Radiómica de 99 HIE fueron analizadas después de eliminar los valores extremos (“outliers”) mediante el algoritmo Isolation Forest 5%. La muestra se dividió en una cohorte de prueba (70%, n70) y otra de validación (30%, n 29). Se realizaron 10 iteraciones de validación cruzada estratificada en la cohorte de entrenamiento (Figura 7).

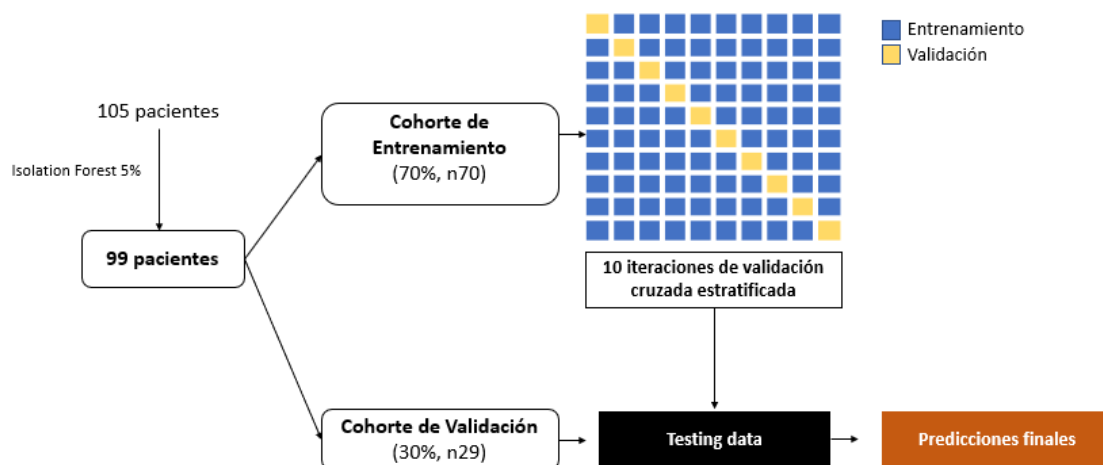


Figura 7. Procedimiento de entrenamiento y validación.

La AUC media de los diferentes métodos de selección de variables y clasificadores con la cohorte de entrenamiento se resume en la Figura 8.

AUC media		CLASIFICADORES							
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE VARIABLES		KNN-E	KNN-M	P-SVM	R-SVM	S-SVM	RF-10	RF-50	GB
	<i>Sin Seleccionar</i>	0.554	0.472	0.693	0.575	0.330	0.514	0.607	0.709
	<i>ANOVA + SPEARMAN (7)</i>	0.752	0.629	0.798	0.636	0.522	0.742	0.715	0.690
	<i>PCA-80 (23)</i>	0.558	0.466	0.487	0.462	0.425	0.572	0.536	0.601
	<i>PCA-90 (34)</i>	0.494	0.528	0.384	0.419	0.512	0.548	0.581	0.505
	<i>tSNE-7</i>	0.600	0.590	0.462	0.288	0.328	0.574	0.638	0.596
	<i>Isomap-7</i>	0.585	0.475	0.530	0.399	0.411	0.355	0.311	0.268
	<i>LLE-7</i>	0.462	0.491	0.433	0.468	0.482	0.486	0.482	0.513

Figura 8. Media AUC de clasificadores tras 10 iteraciones de validación cruzada estratificada en cohorte entrenamiento

KNN-E, P-SVM y RF-10 en combinación con el método de selección de características de correlación ANOVA, fueron los clasificadores de mejor rendimiento en la cohorte de prueba de entrenamiento (AUC de 0.752, 0.798 y 0.742 respectivamente).

5.5.2. Rendimiento predicciones finales

Después del entrenamiento del modelo, los clasificadores se evaluaron con los datos de la cohorte de validación (n29) para predecir mal pronóstico funcional del paciente al alta. La sensibilidad de los clasificadores en la cohorte de validación se detalla en la Figura 9.

		CLASIFICADORES							
MÉTODOS DE SELECCIÓN DE VARIABLES		KNN-E	KNN-M	P-SVM	R-SVM	S-SVM	RF-10	RF-50	GB
	<i>Sin Seleccionar</i>	0.862	0.862	0.862	0.862	0.862	0.862	0.828	0.862
	<i>ANOVA + SPEARMAN (7)</i>	0.897	0.897	0.897	0.862	0.828	0.897	0.862	0.793
	<i>PCA-80 (23)</i>	0.862	0.862	0.828	0.862	0.828	0.862	0.828	0.862
	<i>PCA-90 (34)</i>	0.862	0.862	0.828	0.862	0.862	0.828	0.862	0.828
	<i>tSNE-7</i>	0.828	0.793	0.793	0.862	0.828	0.862	0.862	0.828
	<i>Isomap-7</i>	0.862	0.862	0.862	0.862	0.862	0.897	0.862	0.828
	<i>LLE-7</i>	0.862	0.862	0.793	0.862	0.862	0.862	0.862	0.828

Figura 9. Sensibilidad de los clasificadores en la cohorte de validación.

KNN-E, KNN-M, P-SVM y RF-10 en combinación con el método de selección de características de correlación ANOVA fueron los clasificadores con mejor rendimiento en la cohorte de validación, la sensibilidad fue de 0.897 (0.778-1; 95%CI), con 0 falsos negativos (VPP 89%; VPN 100%). El clasificador RF-10 en combinación con el método de selección de variables Isomap-7 logra la misma tasa de sensibilidad.

5.6. Trabajo: The new Hematoma Maturity Score is highly associated with poor clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage.



The new Hematoma Maturity Score is highly associated with poor clinical outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage

Elena Serrano¹ · Antonio López-Rueda¹ · Javier Moreno¹ · Alejandro Rodríguez² · Laura Llull² · Christian Zwanzger¹ · Laura Oleaga¹ · Sergi Amaro²

Received: 10 January 2021 / Revised: 6 April 2021 / Accepted: 20 May 2021
© European Society of Radiology 2021

Abstract

Objectives The purpose of this study was to analyze the new combined indicators on noncontrast computed tomography (NCCT) to predict functional outcome at discharge, compared to previously individual radiological NCCT signs.

Methods Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) who underwent baseline CT scan were retrospectively analyzed. Black hole (BH) sign, blend sign (BS), island sign (IS), swirl sign (SwS), Barras classification, any hypodensity, any irregularity, and two combined novel indicators—Combined Barras Total Score (CBTS) and Hematoma Maturity Score—were assessed independently by two radiologists blinded to clinical information. Patients were trichotomized depending on the disability or dependency at discharge according to the Modified Rankin Scale (mRS): no symptoms or no significant/mild disability (mRS 0–2); moderate or severe disability (mRS 3–5); and mortality (mRS 6).

Results One hundred fourteen patients with spontaneous ICH confirmed by NCCT were included in the analysis. Multivariable statistical analysis was adjusted for anticoagulation, hematoma volume, ventricular expansion, hypertension, blood glucose level at admission, age, and history of atrial fibrillation and demonstrated that any hypodensity (OR 4.768, p 0.006), any irregularity (OR 4.768, p 0.006), CBTS ≥ 4 (OR 3.205, p 0.025), and the new Hematoma Maturity Score (Immature) (OR 5.872, p 0.006) are independent predictors of functional outcome at discharge.

Conclusions The new concept of the Hematoma Maturity Score was the radiological sign on NCCT with the highest impact on clinical outcome in comparison with the rest of the evaluated radiological signs.

Key Points

- This is the first manuscript where density and shape characteristics of the ICH had been evaluated together and integrated in a new Hematoma Maturity Score.
- The new Hematoma Maturity Score is the radiological sign on NCCT with the highest impact on clinical outcome at discharge.

Keywords Patient discharge · Hematoma · Tomography, X-ray computed · Retrospective studies

Abbreviations

BH	Black hole sign	IS	Island sign
BS	Blend sign	mRS	Modified Rankin Scale
CBTS	Combined Barras Total Score	NCCT	Noncontrast computed tomography
CTA	Computed tomography angiography	NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
ICH	Intracerebral hemorrhage	SwS	Swirl sign

✉ Antonio López-Rueda
alrueda81@hotmail.com

¹ Department of Radiology, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain

² Department of Neurology, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain

Introduction

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a common and ominous consequence of small cerebral vessel disease or amyloid angiopathy, between other etiologies [1]. The main prognostic factors for poor clinical outcome and cognitive decline after ICH include age, volume of the initial bleeding, infratentorial location, extension to the ventricular system, and hematoma

growth. ICH is a dynamic process [2], and the growth of the hematoma occurs in up to 30% of patients, 75% of them within the first 24 h [3]. Therefore, early identification of patients at high risk of poor clinical outcome and hematoma expansion is crucial to target therapies [4].

In addition to the clinical and pathophysiological factors that influence the growth of the hematoma, some imaging characteristics evaluated in computed tomography angiography (CTA) and noncontrast computed tomography (NCCT) have been recently introduced as indicators of hematoma expansion and poor clinical outcome [2]. CTA spot sign, defined as focal areas of contrast enhancement within ICH, is strongly associated with hematoma expansion [5] and poor outcome [6]. However, emergency CTA is not widely available in the evaluation of acute ICH. As NCCT is the gold standard in the diagnosis of acute ICH, several individual indicators on NCCT have emerged as promising alternatives to CTA. Some of these individual indicators on NCCT include the black hole (BH) sign [7], island sign (IS) [8], swirl sign (SwS) [9], blend sign (BS) [10], and Barras classification [1]. They may serve as predictors of expansion and clinical outcome, as well as to stratify therapeutic interventions [1].

Some of these signs have partially overlapping definitions, so to unify and simplify them, we have grouped the density and shape characteristics of ICH, obtaining two combined novel indicators: Hematoma Maturity Score and Combined Barras Total Score (CBTS). We hypothesized that these novel combined indicators, unifying irregularity and heterogeneity characteristics, could be better than individual indicators on NCCT predicting functional outcome.

The purpose of this study was to analyze the new combined novel indicators on NCCT to predict functional outcome at discharge, compared to previously individual radiological NCCT signs.

Methods

Study population

Patients were part of a prospectively collected clinical registry of patients with spontaneous ICH consecutively admitted at a single academic comprehensive stroke center with NCCT between January 2016 and April 2018. The main inclusion criteria for this retrospective analysis were age older than 18 years old and NCCT acquisition within the first 24 h after symptom onset. Exclusion criteria were ICH secondary to craniocerebral traumatism, arteriovenous malformation, brain tumor, hemorrhagic infarction of an acute ischemic stroke, or primary intraventricular hemorrhage.

Demographics, cerebrovascular risk factors, laboratory tests, neuroimaging, concomitant therapies, and functional outcome were prospectively collected. On admission, non-invasive blood pressure and neurological evaluation were recorded. Neurological assessment was monitored with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and functional outcome was quantified using the Modified Rankin Scale (mRS) score at discharge.

Ethics

The study protocol was approved by the local Clinical Research Ethics Committee (registration number HCB/2020/0180) under the requirements of Spanish legislation in the field of biomedical research, the protection of personal data (15/1999) and the standards of Good Clinical Practice, as well as with the 1964 Helsinki Declaration. Given the retrospective nature of the study, informed consent was not required.

Imaging protocol and radiological evaluation

A sequential NCCT was performed on two Multislice CT scanners (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare and Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare). Axial sequential images parallel to the orbitomeatal line were obtained from the skull base to vertex using standard parameters of 140 kV, 230 mAs, and 5-mm slice thickness. Interpretation was made independently and blinded to the clinical information by a neuroradiologist with more than 10 years of experience and by a resident radiologist (third year of training), both with a formal training period to identify NCCT biomarkers. In case of discrepancy, a consensus was reached through discussion.

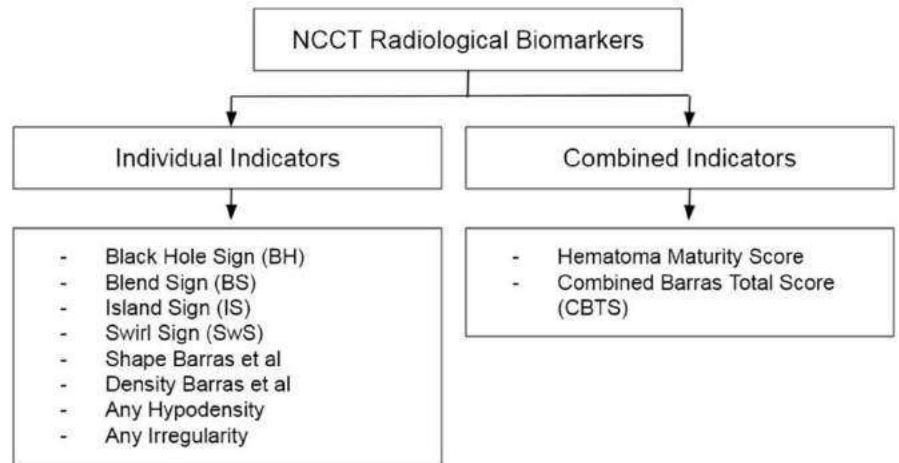
The qualitative evaluation was made in terms of hemorrhage location (basal ganglia, lobar, brainstem, and cerebellum), presence of intraventricular hemorrhage, and hematoma volume. The volume of the hematoma was calculated according to the validated $A \times B \times C / 2$ method [11].

Predefined radiological biomarkers (Fig. 1)

Individual indicators (Figs. 2 and 3)

Several predefined radiological signs on NCCT were systematically evaluated. The black hole (BH) sign was defined as the presence of a hypodense area encapsulated within the hyperattenuating hematoma with a ≥ 28 -Hounsfield unit difference between the 2 regions [7, 12]. The blend sign (BS) was defined as the presence of two well-defined components (a relatively non-encapsulated hypoattenuated area with an adjacent hyperattenuated region) with a ≥ 18 -Hounsfield unit difference between the two density regions [10]. The island sign (IS) was defined as the presence of three or more

Fig. 1 Diagram of the individual indicators and combined indicators evaluated in the NCCT



scattered small hematomas separated from the main hematoma or four or more small hematomas, some of them connected with the main hematoma [8]. The swirl sign (SwS) was defined as the presence of region(s) of rounded areas of hypoattenuation or isoattenuation (compared to the attenuation of brain parenchyma) within the hyperattenuated ICH [9].

Barras et al introduced a novel scale from 1 to 5 categories to reflect the appearance of ICH in terms of shape and density from most regular (value 1) to most irregular (value 5) [1]. After their definition, they also grouped density in homogeneous (≤ 2) and heterogeneous (≥ 3), and shape in regular (≤ 2) and irregular (≥ 3) [13].

Any hypodensity was defined as any hypodense region encapsulated within the hemorrhage, lacking a connection with the brain parenchyma around the bleeding [14, 15].

Any irregularity was defined as any irregularity in the margins, in contact or not with the main hematoma.

Combined indicators

To unify the radiological characteristics of the ICH, we defined Hematoma Maturity Score, with two categories: “Mature” if it was completely homogeneous, without any irregularity or hypodensity and “Immature” if it had any of these features (Fig. 4).

Moreover, we grouped the two categories of the original Barras classification into a total score, Combined Barras Total Score (CBTS). ICH was defined as homogeneous and regular if the total value according to the original classification was

Fig. 2 Individual indicators of NCCT markers analyzed. (a) Black hole sign; (b) blend sign; (c) island sign

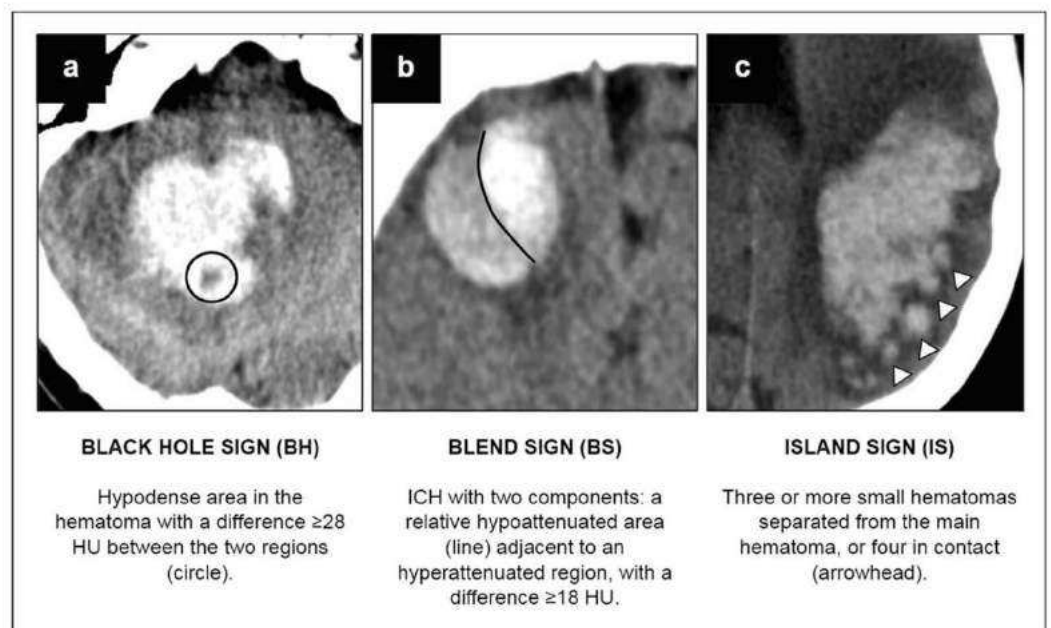
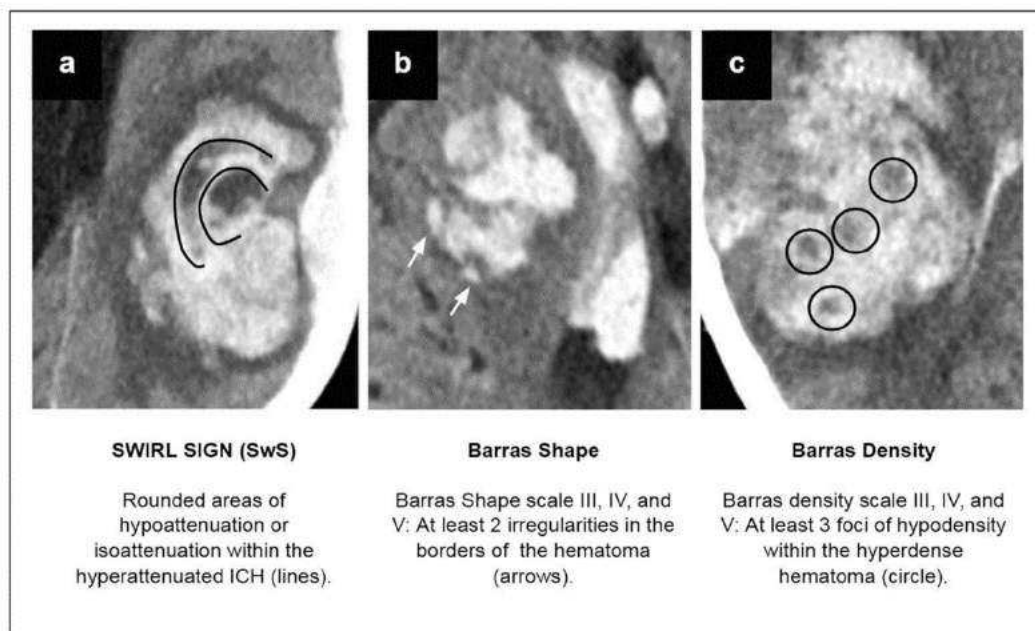


Fig. 3 Individual indicators of NCCT markers analyzed. (a) Swirl sign; (b, c) shape and density according to Barras et al



lower than 4. Contrarily, ICH was classified as heterogeneous and irregular when the total score of the two variables was equal or greater than 4.

Outcome

The functional outcome was assessed using the Modified Rankin Scale (mRS) at discharge. mRS was trichotomized depending on the disability or dependency: no symptoms or no significant/mild disability (mRS 0–2, independent group);

moderate or severe disability (mRS 3–5, dependent group); and mortality (mRS 6, mortality group).

Statistical analysis

Demographic, clinical, and radiological characteristics were analyzed and compared across the mRS predefined groups. The degree of interobserver agreement for judgment of the presence of the different NCCT signs was determined by using κ values, where values of 0.21 to 0.4, 0.41 to 0.6, 0.61

Fig. 4 Diagram defining the two categories of Hematoma Maturity Score. Mature ICH are completely homogeneous in density and shape, while Immature ICH present any irregularity in density or shape

		Original Barras Scale			
		Shape	Density		
	I			Mature	Hematoma maturity score
	II			Immature	
	III				
	IV				
	V				

to 0.8, and 0.81 to 1 indicated low, moderate, substantial, and excellent agreement between the readers respectively. Univariate distribution of metric variables was described by median, interquartile range, and percentage. The χ^2 test, Kruskal-Wallis test, or ANOVA test was used to compare on a metric or categorical outcome for non-parametric and parametric samples, respectively. Multivariate logistic regression analyses were performed to investigate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of the different radiological NCCT signs for predicting outcome. For multivariate model building, stepwise forward selection was used (inclusion criterion, p value of the univariate test < 0.1). We also calculated the area under the curve (AUC) for accuracy of the predefined NCCT signs for the prediction of poor outcome (mRS > 2) subgroups. Statistical analyses were performed by using the Statistical Package for the Social Sciences software, version 20.0. The significance level was set at $p < 0.05$.

Results

Patient characteristics: demographic variables and medical history

A total of 128 patients with spontaneous ICH admitted between January 2016 and April 2018 were included in this study. Of those, 9 patients were excluded because of the following reasons: 1 patient presented ICH secondary to brain tumor, 5 had vascular malformations (3 cerebral cavernomas and 2 cerebral arteriovenous malformations), 1 had primary intraventricular hemorrhage, 1 suffered cerebral venous thrombosis, and 1 was diagnosed with hemorrhagic transformation of ischemic infarction. Of the remaining 119 patients, 5 were excluded for mRS was not documented at discharge. Therefore, 114 patients with spontaneous ICH fulfilled the eligibility criteria and were finally included in the analysis. The main baseline characteristics of the included population are summarized in Table 1.

Radiological features

Interobserver agreement for the presence of the predefined NCCT signs was estimated using the Cohen's kappa score [16]. Interobserver agreement was substantial or excellent for the identification of IS, BS, BH, heterogeneous density, and irregular shape (IS $k = 0.79$, BS $k = 0.65$, BH $k = 0.76$, density $k = 0.807$, shape $k = 0.863$). However, interobserver agreement was low for SwS ($k = 0.3$).

The main radiological features of the included population according to outcome groups are summarized in Tables 2 and 3. In the univariate analysis, significant differences were found in the median volume of the hematoma and the presence of intraventricular extension

between patients according to mRS groups. Concerning the presence of the predefined radiological signs, poorer outcome was more often observed in patients with BH, IS, any hypodensity and any irregularity, heterogeneity irregular shape, and CBTS ≥ 4 as well as in patients with Immature hematomas in the Hematoma Maturity Score (Fig. 5).

In multivariate regression models adjusted for confounders (anticoagulation, hematoma volume, ventricular expansion, hypertension, blood glucose level at admission, age, and history of atrial fibrillation), the presence of any hypodensity or irregularity within the hematoma, the new Hematoma Maturity Score, CBTS, and the presence of BS remained as independent predictors of poorer outcome (Table 4). The AUC for the prediction of poor outcome was 0.779 for Immature in the Hematoma Maturity Score, 0.734 for CBTS ≥ 4 , 0.727 for any hypodensity and any irregularity, and 0.427 for BS (Fig. 6).

Discussion

In this cohort of spontaneous ICH patients, the presence of several NCCT signs at hospital admission was related to poor clinical outcome at discharge. These radiological signs included the presence of any hypodensity, any irregularity, CBTS ≥ 4 , and the new Hematoma Maturity Score. This is the first manuscript where density and shape characteristics of the ICH had been evaluated together and integrated in a new concept of Hematoma Maturity Score. From these NCCT signs, Hematoma Maturity Score had the higher accuracy for predicting poor clinical outcome. The association of these radiological markers with poor clinical outcome remained significant after adjustment for important predictors of ICH outcome such as hematoma volume, ventricular expansion, glucose levels at hospital admission, age, and medical history of atrial fibrillation or pre-stroke anticoagulant therapy.

ICH is a dynamic phenomenon and re-bleeding inside or in the periphery of the hematoma could produce irregularity of shape and density; this fact could translate into worse functional prognosis. Irregular-shaped hematomas have a larger surface area of contact with the surrounding tissue and this might also lead to more persistent inflammation around the lesion [17]. Irregularity could contribute to worsening perihematomal edema, which increases the risk of death and disability [18]. In terms of density, acute blood is markedly hyperdense compared to brain parenchyma on NCCT. So dense and homogeneous ICH could represent ICH with a single acute bleeding, while heterogeneous ones could represent continued or recurrent bleeding and may be associated with poor prognosis [17, 19]. According to this, distinguishing heterogeneous and irregular hematomas in terms of density and

Table 1 Univariable analysis. Patient's demographic data, medical history, and admission test, depending on functional outcome according to trichotomized mRS at discharge

	Total n (%)	mRS 0–2 n17 (14.9)	mRS 3–5 n58 (50.9)	mRS 6 n39 (34.2)	p value
Demographic data					
Age (years) Median (IQR)	78 (67–84)	68 (51.5–78.5)	78 (68–85.2)	79 (70–83)	0.014
Male	62 (54.4)	10 (16.1)	31 (50)	21 (33.9)	0.923
Alcohol	7 (6.1)	2(11.8)	5 (8.6%)	0	0.044
Tobacco	8 (7)	4(23.5)	3 (5.2)	1 (2.6)	0.039
Hypertension	72 (63.2)	6 (35.3)	35 (60)	31 (79.5)	0.006
Dyslipidemia	42 (36.8)	3 (17.6)	23 (39.7)	16 (41)	0.204
Diabetes mellitus	26 (22.8)	1 (5.9)	15 (25.9)	10 (25.6)	0.128
Atrial fibrillation	25 (21.9)	0	13 (22.4)	12 (30.8)	0.038
Ischemic cardiopathy	8 (7)	0	3(5.2)	5 (12.8)	0.108
Previous ICH	6 (5.3)	0	1(1.7)	5 (12.8)	0.030
Previous stroke	14 (12.3)	1 (5.9)	6 (10.3)	7 (17.9)	0.362
Antiplatelets	26 (22.8)	2 (11.8)	16 (27.6)	8 (20.5)	0.333
Anticoagulants	26 (22.8)	0	14 (24.1)	12 (30.8)	0.006
Admission tests					
Glycemia—mmol/l Median (IQR)	138 (116–169)	117 (106.5–146.5)	129.5 (113.75–161.25)	163 (138–210)	<0.0001
Systolic blood pressure—mmHg Median (IQR)	159 (141–185)	155.5 (135.3–187.5)	154.5 (141–172.5)	180.5 (149.5–205.25)	0.190
Diastolic blood pressure—mmHg Median (IQR)	83 (68–103)	77.5 (65.3–100)	81.5 (66–99)	99 (73.8–110)	0.161
Admission NIHSS Median (IQR)	15 (5–22)	3 (0.5–6.5)	12.5 (6–17.8)	24 (21–36)	0.0001

Note: Univariable distribution of metric variables is described by median, interquartile range, and percentage. After studying the sample distribution, the Kruskal-Wallis test was used to calculate age, glycemia, diastolic blood pressure, admission NIHSS, and hematoma volume; the ANOVA test was used for systolic blood pressure and the χ^2 test for the rest of variables

Abbreviations: mRS, Modified Rankin Scale; IQR, interquartile range; ICH, intracerebral hemorrhage; NIHSS, the National Institutes of Health Stroke Scale

Table 2 Univariable analysis. Radiological features depending on functional outcome according to trichotomized mRS at discharge

		Total n (%)	mRS 0–2 n17 (14.9)	mRS 3–5 n58 (50.9)	mRS 6 n39 (34.2)	<i>p</i> value
Radiological features	Location					0.478
	- Lobar	54 (47)	9 (52.9)	24 (41.4)	21 (53.8)	
	- Deep	49 (43)	8 (47.1)	29 (50)	12 (30.8)	
	- Cerebellum	8 (7)	0	4 (6.9)	4 (10.3)	
	- Brainstem	3 (3)	0	1 (1.7)	2 (5.1)	
	Hematoma median volume—ml (IQR)	18.4 (5–51.5)	8 (5–20)	15 (6.8–29.8)	71 (25–130)	< 0.0001
	Ventricular extension	52 (45.6)	4 (23.5)	18 (31)	30 (76.9)	< 0.0001

Note: Univariable distribution of metric variables is described by median, interquartile range, and percentage. After studying the sample distribution, the Kruskal-Wallis test was used to calculate age, glycemia, diastolic blood pressure, admission NIHSS, and hematoma volume; the ANOVA test was used for systolic blood pressure and the χ^2 test for the rest of variables

Abbreviations: *mRS*, Modified Rankin Scale

shape could be useful to identify subjects at high risk of neurological deterioration.

The radiological NCCT signs are a way to represent the degree of heterogeneity and irregularity of the hematoma. One way to represent and simplify the characteristics of the ICH is the Hematoma Maturity Score. In our study, in addition to evaluate radiological NCCT signs, we unified all characteristics of ICH in terms of density and shape, defining ICH as Mature and Immature according to radiological features. We considered Mature ICH those completely homogeneous in density and regular in shape, while Immature ones present any hypodensity or irregularity. In this cohort, Immature ICH, according to the new score, had the greatest impact on the prediction of poorer clinical outcome compared to the rest of the evaluated radiological signs. Indeed, the presence of an Immature ICH was associated with a six-fold increase in the odds

of poorer clinical recovery. One of the advantages of this new sign is the combination of the density and shape in the same concept, since a stable hematoma is only one that is regular and homogeneous at the same time.

In multivariate analysis, IS, BH, shape, and density according to Barras classification lose their statistical significant difference when the prediction models were adjusted for anticoagulation, hematoma volume, ventricular expansion, hypertension, blood glucose level at admission, age, and history of atrial fibrillation. Otherwise, BS showed negative association with clinical outcome (OR = 0.237) which is discordant with previous reports [10, 20–22]. Although several original studies of these individual signs found significant associations with clinical outcome metrics, this disagreement could be due to the lack of adjustment of the multivariable analysis for important confounding variables (mainly hematoma volume) that have been proven to be independent predictors of

Table 3 Univariable analysis. Radiological signs, depending on functional outcome according to trichotomized mRS at discharge

		Total n (%)	mRS 0–2 n17 (14.9)	mRS 3–5 n58 (50.9)	mRS 6 n39 (34.2)	<i>p</i> value
Radiological signs	Any irregularity	91 (79.8)	7 (41.2)	48 (82.8)	36 (92.3)	< 0.0001
	Any hypointensity	91 (79.8)	7 (41.2)	48 (82.8)	36 (92.3)	< 0.0001
	Shape (Barras et al) ≥ 3	61 (53)	3 (17.6)	27 (46.6)	31 (79.5)	< 0.0001
	Density (Barras et al) ≥ 3	29 (25.4)	3 (17.6)	8 (13.8)	18 (46.2)	0.003
	IS	55 (48.2)	3 (17.6)	22 (37.9)	30 (70.6)	< 0.0001
	BS	26 (22.8)	6 (35.3)	13 (22.4)	7 (17.9)	0.185
	SwS	2 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (2.6)	0.517
	BH	23 (20.2)	2 (11.8)	5 (8.6)	16 (41)	0.001
	Hematoma Maturity Score: Immature	95 (83.3)	9 (52.9)	49 (84.5)	37 (94.9)	< 0.0001
	CBTS ≥ 4	79 (69.3)	5 (29.4)	39 (67.2)	35 (89.7)	< 0.0001

Note: Univariable distribution of metric variables is described by median, interquartile range, and percentage. After studying the sample distribution, the Kruskal-Wallis test was used to calculate age, glycemia, diastolic blood pressure, admission NIHSS, and hematoma volume; the ANOVA test was used for systolic blood pressure and the χ^2 test for the rest of variables

Abbreviations: *mRS*, Modified Rankin Scale; *IS*, island sign; *BS*, blend sign; *SwS*, swirl sign; *BH*, black hole sign; *CBTS*, Combined Barras Total Score

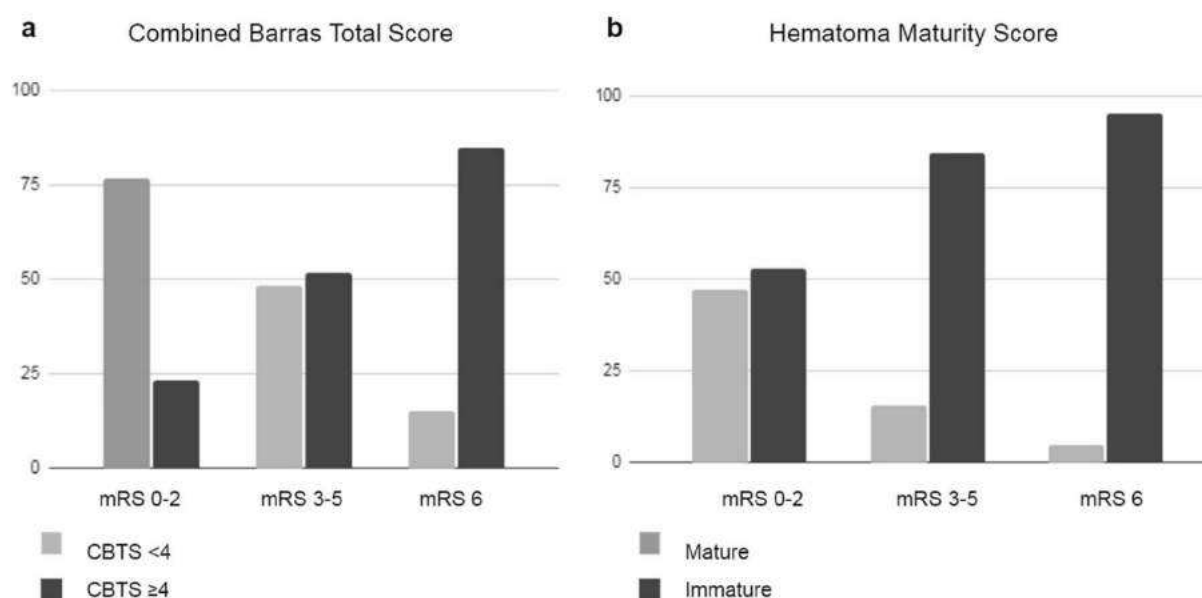


Fig. 5 (a) Bar graph demonstrating the relationship between CBTS and mRS at discharge. (b) Bar graph demonstrating the relationship between Hematoma Maturity Score and mRS at discharge

ICH growth or poor prognosis, as highlighted in a recent meta-analysis[7–9, 12, 23]. The lack of these adjustments might have led to the overestimation of the strength of the association between some NCCT markers and outcome.

In these series, we found a high or substantial interobserver agreement in detection of BH, BS, IS, shape, and density by Barras et al. This suggests that the identification of these signs can be easily reproducible in the daily diagnosis of ICH. In contrast to this, we found poorer interobserver agreement in the detection of SwS in contrast with previous reports [9, 22]. This conflicting finding could be due to different imaging definitions (rounded, streak-like, or irregular), to the lack of reliable cut-off points between the densities of the sign and the hematoma, or to overlap with other signs (BH).

The main strength of this study is the joint assessment of density and shape characteristics of the ICH and the integration in a new concept of Hematoma Maturity Score. On the other hand, the main statistical strength is that the multivariable analysis was adjusted for potential and important confounders of poor prognosis as anticoagulation, hematoma volume, ventricular expansion, hypertension, blood glucose level at admission, age, and history of atrial fibrillation. With this multivariable model, *any hypodensity*, *any irregularity*, *CBTS* ≥ 4 , and Immature category in the new concept of Hematoma Maturity Score remained as independent predictors of functional outcome at discharge.

Some limitations of our analysis should be considered, first is its retrospective and monocentric nature, and relatively small sample size. The lack of long-term follow-up is another limitation that might offer additional information. One more limitation is related to the degree of experience of the readers who interpreted the NCCT signs. It should be noted that one reader was a radiologist resident, who was involved in the

project since its design and had a specific training to identify the signs, so was considered for all authors as an experienced reader in this cerebrovascular disease.

We guess that this difference in experience would be reflected in the interobserver agreement, but our Cohen's kappa score results are within the range published in the literature. We consider that the difference of experience of the readers does not affect the global results of the analysis, since in case of discrepancy, the NCCT images were reviewed and a consensus was reached between the two lectors, taking into account the opinion of the most experienced reader; however, this is a good point for future research projects.

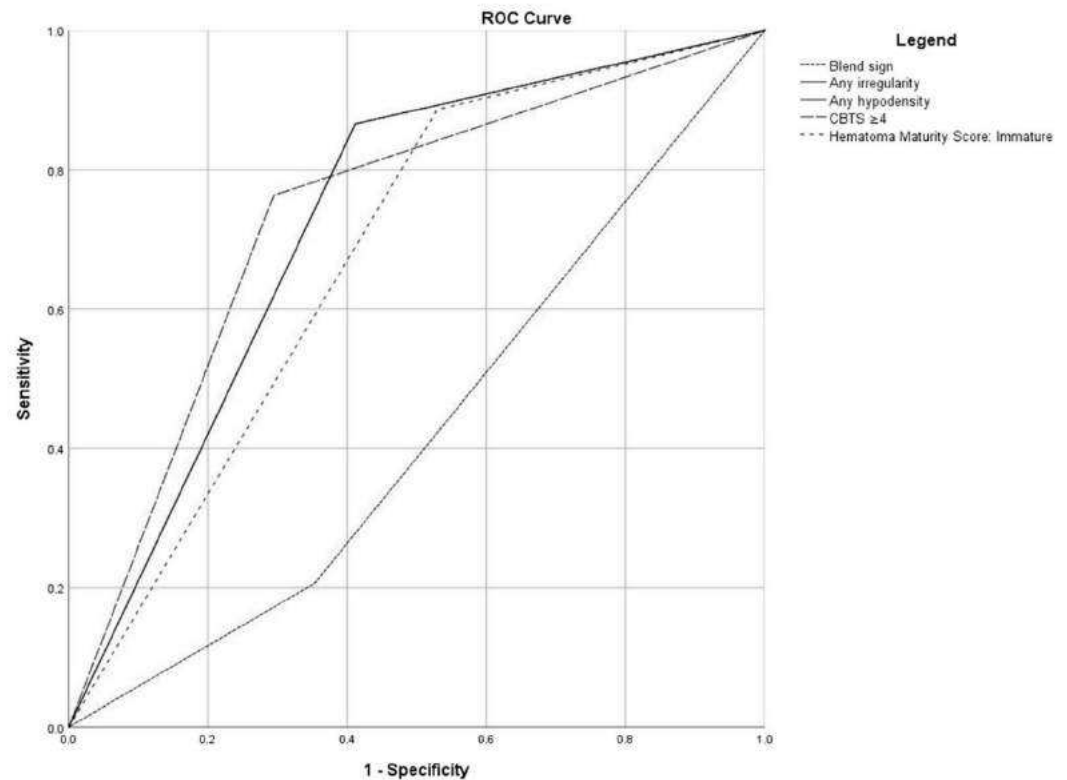
Table 4 Multivariable analysis. Noncontrast computed tomography markers as predictors of poor outcome at discharge

	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Hematoma Maturity Score: Immature	5.872 (1.758–19.616)	0.006
CBTS ≥ 4	3.205 (1.160–8.851)	0.025
Any irregularity	4.768 (1.564–14.536)	0.006
Any hypodensity	4.768 (1.564–14.536)	0.006
IS	1.748 (0.646–4.732)	0.271
BH	2.733 (0.72–9.679)	0.119
BS	0.237 (0.075–0.747)	0.014
Shape (Barras et al) ≥ 3	2.086 (0.800–5.441)	0.133
Density (Barras et al) ≥ 3	1.266 (0.431–3.720)	0.668

Adjusted for anticoagulation, hematoma volume, ventricular expansion, hypertension, blood glucose level at admission, age, and history of atrial fibrillation

Abbreviations: *CBTS*, Combined Barras Total Score; *IS*, island sign; *BS*, blend sign; *BH*, black hole sign; *OR*, odds ratio

Fig. 6 ROC curve for dependent or mortality group (mRS 3–6) for Hematoma Maturity Score (Immature), CBTS ≥ 4 , any irregularity, any hypodensity, and BS



In conclusion, NCCT signs, especially the new Hematoma Maturity Score, could be useful to identify subjects at high risk of poor outcome, requiring therefore a higher intensity of care and monitoring. Consensus on the standards for detecting and reporting these markers is needed. Future research should validate artificial intelligence algorithms and machine learning tools to predict prognosis based on NCCT images, as well as radiomic analysis to increase AUC in diagnostic performance of ICH.

Our research shows that *any hypodensity, any irregularity, CBTS ≥ 4 , and Hematoma Maturity Score (Immature)* are independent predictors of functional outcome at discharge. In these series, the new concept of Hematoma Maturity Score was the radiological sign on NCCT with the highest impact on clinical outcome compared to the rest of the evaluated radiological signs. This new concept deserves further evaluation in prospective larger cohorts.

Funding The authors state that this work has not received any funding.

Declarations

Guarantor The scientific guarantor of this publication is Dr. Antonio López-Rueda.

Conflict of interest The authors of this manuscript declare no relationships with any companies whose products or services may be related to the subject matter of the article.

Statistics and biometry One of the authors has significant statistical expertise.

Informed consent Written informed consent was waived by the Institutional Review Board.

Ethical approval Institutional Review Board approval was obtained.

Methodology

- Retrospective
- Observational
- Performed at one institution

References

1. Boulouis G, Morotti A, Charidimou A et al (2017) Noncontrast computed tomography markers of intracerebral hemorrhage expansion. *Stroke* 48:1120–1125. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.015062>
2. Chen S, Zhao B, Wang W et al (2017) Predictors of hematoma expansion predictors after intracerebral hemorrhage. *Oncotarget* 8: 89348–89363. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19366>
3. Davis SM, Broderick J, Hennerici M et al (2006) Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 66:1175–1181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99>
4. Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ et al (2014) Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 71:158–164. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5433>
5. Wada R, Aviv RI, Fox AJ et al (2007) CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage.

- Stroke 38:1257–1262. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000259633.59404.f3>
6. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D et al (2012) Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 11: 307–314. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70038-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70038-8)
 7. Li Q, Zhang G, Xiong X et al (2016) Black hole sign: novel imaging marker that predicts hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 47:1777–1781. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.013186>
 8. Li Q, Liu QJ, Yang WS et al (2017) Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 48:3019–3025. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017985>
 9. Selariu E, Zia E, Brizzi M, Abul-Kasim K (2012) Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol* 12:109. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-109>
 10. Li Q, Yang WS, Wang XC et al (2017) Blend sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One* 12: e0183082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183082>
 11. Kothari RU, Brott T, Broderick JP et al (1996) The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 27:1304–1305. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.8.1304>
 12. Li Q, Yang WS, Chen SL et al (2018) Black hole sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 45:48–53. <https://doi.org/10.1159/000486163>
 13. Barras CD, Tress BM, Christensen S et al (2009) Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke* 40: 1325–1331. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.536888>
 14. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB et al (2016) Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol* 73:961–968. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1218>
 15. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB et al (2016) Noncontrast computed tomography hypodensities predict poor outcome in intracerebral hemorrhage patients. *Stroke* 47:2511–2516. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.014425>
 16. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159–174
 17. Delcourt C, Zhang S, Arima H et al (2016) Significance of hematoma shape and density in intracerebral hemorrhage: the intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage trial study. *Stroke* 47:1227–1232. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.012921>
 18. Yang J, Arima H, Wu G et al (2015) Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke* 46:1009–1013. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007154>
 19. Nowinski WL, Gomolka RS, Qian G et al (2014) Characterization of intraventricular and intracerebral hematomas in non-contrast CT. *Neuroradiol J* 27:299–315. <https://doi.org/10.15274/nrj-2014-10042>
 20. Morotti A, Arba F, Boulouis G, Charidimou A (2020) Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: a meta-analysis. *Neurology* 95:632–643. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000010660>
 21. Sporns PB, Schwake M, Kemmling A et al (2017) Comparison of spot sign, blend sign and black hole sign for outcome prediction in patients with intracerebral hemorrhage. *J Stroke* 19:333–339. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.02061>
 22. Sporns PB, Kemmling A, Schwake M et al (2018) Triage of 5 noncontrast computed tomography markers and spot sign for outcome prediction after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 49:2317–2322. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.021625>
 23. Zheng J, Yu Z, Ma L et al (2018) Association between blood glucose and functional outcome in intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 114:e756–e765. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.077>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6. DISCUSIÓN

6.1. Análisis cualitativo (Signos Radiológicos)

En este estudio se han evaluado conjuntamente características de densidad y morfología del HIE con el nuevo concepto de HMS y CBTS. La presencia de cualquier hipodensidad, cualquier irregularidad, categoría de hematoma inmaduro dentro del HMS y $CBTS \geq 4$ en la TCCSC, se relacionan con mal pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE. Esta relación sigue siendo significativa tras ajustar el análisis multivariante con factores pronósticos individuales del HIE como son la edad, antecedentes de FA, HTA, tratamiento anticoagulante, volumen del hematoma, extensión ventricular y nivel de glucosa al ingreso. De estos signos, la categoría de hematoma inmaduro dentro del HMS obtuvo la mayor precisión para predecir mal pronóstico al alta.

El HIE es el resultado de un sangrado en el parénquima cerebral que se produce por la rotura de un vaso arterial, en la mayoría de los casos (>80%) una pequeña arteriola afectada por enfermedad de pequeño vaso (5). En cuanto a su etiología, en un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 24 estudios con 158.28 pacientes con HIE, se observó que la principal causa del HIE fue la hipertensiva con una prevalencia del 50 % (IC95% 43-58%), seguida de la etiología indeterminada 18% (IC95% 13-23%) y en tercer lugar la angiopatía amiloide con una prevalencia del 12% (IC95% 7-17%) (56). En nuestra serie, coincidiendo con lo previamente descrito en la literatura, la principal causa de HIE fue la hipertensiva en un 65.8% de los casos, sin embargo, a diferencia de lo observado en el metaanálisis descrito, la segunda causa fue la angiopatía amiloide con una prevalencia del 19.3% seguido por el HIE de causa desconocida con un 14.9%.

El HIE sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Recientemente, en un artículo de revisión en el que se llevó a cabo un metaanálisis incluyendo 30 estudios para analizar la letalidad del HIE, se observó que la mortalidad a los 30 días del evento era del 36,3% (IC 31.5-41.2%; n2988) (57), la mortalidad en nuestra serie es del 34.2%, comparable con lo descrito previamente. En cuanto a la evaluación del pronóstico funcional, se

describe con menos frecuencia en la literatura, utilizando el mRS tras el HIE, aunque con variaciones en los puntos de corte utilizados para la definición de un pronóstico favorable (≤ 2 o ≤ 3). En 2007, el equipo de Vibo evaluó el pronóstico funcional después de un HIE, agrupando la muestra en función del mRS en los grupos mRS0-2; mRS3-5 y mRS6. A los 7 días el 51% de la población presentaba una incapacidad moderada o grave (mRS 3-5) (58), resultados similares se han obtenidos en el presente estudio (mRS 3-5: 50.9%).

Existen varios factores que han demostrado asociación con el pronóstico funcional y la mortalidad tras un HIE.

6.1.1. Factores clínicos asociados a mal pronóstico funcional:

Estudios previos han demostrado que la Edad avanzada es un factor predictor de morbimortalidad en el HIE. En el estudio INTERACT2, se observó que los pacientes mayores de 75 años con HIE, tenían cuatro veces más riesgo de morir o de incapacidad a los 90 días en comparación con los menores de 52 años (OR 4.36, IC95 3.12-6.08) (59). En nuestra serie se ha encontrado una asociación entre la edad y el mal pronóstico funcional al alta (Mediana de la edad en grupo mRS 0-2 68 años RIQ 51.5-78.5; en grupo mRS6 79 años, RIQ 70-83; p 0.014).

La Hipertensión es la causa más frecuente de HIE, siendo la responsable del 60-70% de los casos de HIE (60). Un ensayo de 370 pacientes, determinó que los pacientes con antecedentes de HTA tenían el doble de riesgo de presentar HIE (OR 2.55, IC95% 1.72-3.79) (61). Los hallazgos del grupo de Fisher en los años 70, demostraron que la hipertensión crónica provoca una menor elasticidad de las arteriolas, haciéndolas más susceptibles a la ruptura (6). Los resultados del análisis univariante de nuestra muestra demostraron una asociación entre los antecedentes de HTA y el mal pronóstico funcional al alta (mRS 0-2: n6-35.2%; mRs 3-5: n35-60%; mRS 6: n31-79.5%; p0.006).

Varios estudios han investigado la asociación entre el uso previo de Anticoagulantes orales y la morbimortalidad en pacientes con HIE. Una revisión de 141.311 pacientes con HIE, demostró que el uso previo de anticoagulación, tanto con fármacos Vitamina K antagonistas como con Anticoagulantes orales no vitamina K, se asociaba a una mayor mortalidad hospitalaria, con una OR de 1.62 (IC95% 1.53-1.71) y 1.21 (IC95% 1.11-1.32) respectivamente (62). En nuestra serie también se ha observado una incidencia mayor de toma de anticoagulantes orales en los pacientes con mal pronóstico funcional al alta (mRS 0-2: n0; mRs 3-5: n14-24.1%; mRS 6: n12-30.8%; p0.006).

La Fibrilación Auricular (FA) representa una indicación para la toma de anticoagulantes orales, que como acabamos de comprobar, contribuyen a la hemorragia intracerebral espontánea. En 2021 el grupo de Gabet analizó la FA en el HIE, para ello realizó un análisis multivariable ajustado por toma de anticoagulación previo al HIE y observó que la FA no se asoció significativamente con la puntuación de la escala de mRS (OR 1.29; IC95% 0.69-2.42) o muerte (OR 0.89; IC95% 0.40-1.96). No obstante, el uso de anticoagulantes previamente al HIE sí que se asoció con una mayor probabilidad de muerte (OR 2.53; IC95% 1.11-5.78) (63). En nuestra muestra se encontró una relación entre los antecedentes de FA y el mal pronóstico funcional al alta (mRS 0-2: n0; mRS 3-5: n13-22.4%; mRS 6: n12-30.8%; p0.038), aunque no se ha analizado la posible asociación entre las variables FA y anticoagulación.

Otro factor de mal pronóstico descrito es el grado de deterioro neurológico, medido con GCS o con NIHSS. La evaluación del NIHSS realizada al ingreso por un neurólogo certificado es una herramienta de seguimiento clínico y se correlaciona con la mortalidad y el pronóstico funcional a los 30 días y a los 3 meses entre los supervivientes con HIE (64). En nuestra muestra se encontró una asociación entre valores más altos en la escala NIHSS al diagnóstico y el mal pronóstico funcional al alta en el estudio univariante (mRS 0-2: mediana NIHSS 3-RIQ 0.5-6.5; mRS 3-5: 12.5-RIQ6-17.8; mRS 6: 24-RIQ 21-36;p0.0001). En el estudio multivariante no se incluyó el NIHSS al encontrarse una asociación significativa entre el NIHSS y el volumen del HIE. En 2022 el grupo de Farooq, evaluó la asociación entre el NIHSS y el volumen del HIE, observando que por cada 10cc que incrementa el volumen del hematoma, el NIHSS aumenta 4.5 puntos (65). Dado que el valor de NIHSS se puede ver afectado por otras condiciones (como son la hidrocefalia, sedación...) y en nuestra cohorte también se demostró una asociación con el volumen del HIE, en el estudio multivariante se decidió incluir el volumen del hematoma y no NIHSS.

En 2014, un metaanálisis que incluyó 8 estudios con un total de 3756 pacientes, investigó la relación entre la Hiperglucemia inicial y la mortalidad en los casos de HIE, concluyendo que el riesgo de mortalidad era 3.65 veces mayor en pacientes con hiperglucemia, en comparación con los pacientes sin hiperglucemia (RR 3.65, IC95% 3.05-4.33, $p < 0.00001$) (66). Acorde a lo descrito previamente en la literatura, en el estudio univariante de nuestra cohorte también se demostró una asociación entre mayores valores de glucemia al diagnóstico y el pronóstico funcional al alta (mediana de glucemia al diagnóstico en los grupos mRS 0-2: 117mmol/l-RIQ 106.5-146.5mmol/l; mRs 3-5: 129.5mmol/l-RIQ 113.7-161.2mmol/l; mRS 6: 163mmol/l-RIQ 138-210mmol/l; $p < 0.0001$).

6.1.2. Factores radiológicos asociados a mal pronóstico funcional:

El predictor radiológico más estudiado en el pronóstico funcional del HIE es el Volumen del hematoma. En un estudio de mortalidad a los 30 días basado en el volumen del hematoma, el grupo de Broderick describió que conforme el volumen del HIE aumentaba, las tasas de mortalidad a los 30 días de pacientes con HIE eran significativamente peores ($p < 0.0001$) (67). En nuestra serie se ha encontrado asociación entre el volumen del hematoma y el pronóstico funcional al alta ($p < 0.001$), siendo la mediana del volumen del grupo independiente al alta mRS 0-2 de 8ml (RIQ 5-20ml) y el del grupo mortalidad mRS 6 de 71ml (RIQ 25-130ml).

Pero no sólo el volumen del hematoma influye en el pronóstico en estos pacientes, otros factores como la localización del hematoma se relacionan con el pronóstico funcional. En 2016, el grupo de Sreekrishnan realizó un metaanálisis en el que incluyeron 21 estudios para investigar el pronóstico funcional a los 30 días en los pacientes con HIE en función de la localización del hematoma, concluyendo que los hematomas lobares tenían mejor pronóstico funcional que los no lobares (31). En nuestra cohorte no se ha encontrado asociación significativa entre la localización del HIE y el pronóstico funcional al alta ($p 0.478$), esto podría deberse a que el grupo de "hematomas no lobares" se ha subdividido en profundos, tronco encefálico y cerebelosos, a diferencia del metaanálisis descrito, donde los hematomas se clasificaban en lobares y no lobares.

Estos factores no son independientes, se ha demostrado que las interacciones entre el volumen y la localización del hematoma predicen la dependencia funcional ($p 0.008$) y la mortalidad ($p 0.025$) en pacientes con HIE (68). El grupo de Broderick también describió diferentes tasas de mortalidad en función del volumen y la localización del hematoma, así los hematomas con volúmenes menores a 30cm^3 presentaban las siguientes tasas de mortalidad a los 30 días: 57% para la cerebelosa, 23% para las profundas y 7% para las lobares; mientras que los volúmenes de HIE entre $30\text{-}59\text{cm}^3$: 75% mortalidad en los HIE cerebelosos, 64% para profundos, 60% para

la lobares y 100% para la pontinas; y finalmente HIE con volúmenes de >60cm³ presentaron unas tasas de mortalidad a los 30 días de 93% para profundas y 71% para las lobares (67).

Otro marcador radiológico de mal pronóstico funcional descrito en la literatura es la Extensión ventricular de la hemorragia. En 2019 el equipo de Yogendrakumar analizó 127 de los pacientes incluidos en el estudio PREDICT, para estudiar la asociación entre la extensión ventricular de la hemorragia y el pronóstico funcional. Observaron que mínimos incrementos en la extensión intraventricular se asociaban con mRS altos (mRS 4-6). El incremento de ≥ 1 ml de la extensión intraventricular (n53, sensibilidad 33%, especificidad 92%, OR 2.68, IC95% 1.11-6.46) y el desarrollo de cualquier nueva hemorragia intraventricular (n74, sensibilidad 43%, especificidad 85%, OR 2.53, IC95% 1.22-5.26) predijeron mal pronóstico funcional a los 90 días (69) . En nuestro análisis se ha encontrado una asociación entre la presencia de extensión ventricular y el mal pronóstico funcional al alta ($p < 0.0001$).

6.1.3. Signos radiológicos asociados a mal pronóstico funcional:

El HIE es un fenómeno dinámico y el resangrado en el interior o la periferia del hematoma podría producir irregularidad en su forma y en su densidad. Los hematomas de forma irregular tienen una mayor superficie de contacto con el tejido circundante, pudiendo esto provocar una inflamación persistente alrededor de la lesión (14). Por tanto, los hematomas más irregulares, con mayor superficie de contacto, podrían contribuir al empeoramiento del edema alrededor del hematoma. El edema adyacente al HIE ha demostrado un aumento en el riesgo de muerte y discapacidad (70). En términos de densidad, la sangre aguda es marcadamente hiperdensa en comparación con el parénquima cerebral en TCCSC. Así, un HIE denso y homogéneo podría representar un hematoma con un único sangrado agudo, mientras que los heterogéneos podrían representar un sangrado continuo o recurrente y pueden estar asociados con un mal pronóstico (14, 71). De acuerdo con esto, distinguir los hematomas heterogéneos e irregulares en términos de densidad y forma podría ser útil para identificar sujetos con alto riesgo de deterioro neurológico.

En esta línea, los signos radiológicos de la TCCSC son una forma de representar el grado de heterogeneidad e irregularidad del hematoma. En esta serie hemos encontrado una concordancia interobservador alta o sustancial en la detección de BH ($k=0.76$), BS ($k=0.65$), IS ($k=0.79$), forma ($k=0.863$) y densidad ($k=0.807$) según Barras. Estos resultados se encuentran en el rango a lo descrito previamente en la literatura: BH ($k0.53-0.94$); BS ($k0.60-0.92$); IS ($k0.64-0.93$); Forma irregular ($k0.61-0.86$) y Densidad heterogénea ($k0.61-0.94$) (72). Esto sugiere que la identificación de estos signos puede ser fácilmente reproducible en el diagnóstico diario del HIE. Sin embargo, encontramos una menor concordancia interobservador en la detección de SwS ($k=0.3$) lo que contrasta con estudios previos (metaanálisis SwS $k 0.65-0.86(72)$) (37, 73). Esto podría deberse a las diferentes definiciones del signo (hipodensidad redondeada, lineal o

irregular en el interior del HIE), a la falta de una definición con puntos de corte en las UH o a la definición parcialmente superpuestas con otros signos radiológicos.

Por lo que respecta a la frecuencia de aparición de cada signo, IS fue descrito por primera vez por el grupo de Li en un estudio publicado en 2017 (36) donde analizaron la asociación entre IS y crecimiento del HIE, incluyendo 252 pacientes; la prevalencia de aparición del signo fue del 16.3%. Recientemente, en 2020 un metaanálisis en el que se evaluó la relación entre la presencia de IS y el crecimiento del HIE, en el que se incluyeron 9 estudios con un total de 2939 pacientes, la prevalencia del signo individual IS fue del 27.93% (74). En nuestra serie, la prevalencia de detección de IS es mayor, del 48.2%.

Al calcular la prevalencia de BS en 4 de los 5 estudios incluidos en metaanálisis del equipo de Zhiyuan Yu, en el que se valoró la asociación entre BS y el crecimiento del hematoma (75), observamos que la frecuencia de aparición fue del 12.04% (presencia de BS en 248 de un total de 2060 pacientes). En nuestra serie la prevalencia del signo individual BS fue mayor, del 22.8%.

Si analizamos los estudios incluidos en el Metaanálisis del grupo de Zheng en el que investigaron la asociación entre BH y el crecimiento del HIE (76), encontramos descrita la prevalencia del signo en 3 de los 5 estudios incluidos, con una frecuencia de aparición del 10.71% (BH en 129 pacientes de un total de 1204). En nuestra serie la prevalencia del signo individual BH también fue mayor (20.2%).

En cuanto a la prevalencia de HIE de densidad heterogénea según la definición de Barras et al y la prevalencia de cualquier hipodensidad, en el estudio del equipo de Peter B. Sporns en el año 2018 en el que se evaluaron varios signos de la TCCSC, la prevalencia de HIE de densidad heterogénea según Barras fue del 48.3% (97/201) y la de cualquier hipodensidad del 59.7% (120/201). En nuestra serie las prevalencias respectivamente fueron del 25.4% y del 79.8%.

Como se puede comprobar, la prevalencia de los signos individuales de la TCCSC es variable entre los diferentes estudios, incluido el nuestro. Esto podría deberse a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, las diferencias en los volúmenes medios del HIE, así como la desproporción en las muestras globales entre los diferentes estudios. La falta de información sobre la prevalencia de cada signo en los diferentes metaanálisis y la falta de doble lectura de los signos en algunos estudios también podría contribuir a la heterogeneidad de los resultados entre las diferentes publicaciones.

Existen múltiples estudios que confirman la asociación de los diferentes signos radiológicos individuales de la TCCSC con el mal pronóstico funcional al alta (36, 37, 39-41, 51-53). En el estudio univariante de nuestra muestra se ha encontrado una asociación entre los signos individuales IS, BH, Forma según Barras y Densidad según Barras y el mal pronóstico funcional al alta ($p < 0.0001$, $p = 0.001$, $p < 0.0001$ y $p < 0.003$ respectivamente). No se encontró una asociación significativa entre BS ni SwS con el pronóstico funcional al alta. En el caso de SwS lo atribuimos a la escasa representación de este signo en la muestra global.

Sin embargo, en el estudio multivariante IS, BH, la Forma y Densidad según Barras pierden su significación estadística cuando los modelos de predicción se ajustan por las variables edad, antecedentes de FA, HTA, tratamiento anticoagulante, volumen del hematoma, extensión ventricular y nivel de glucosa al ingreso. Aunque varios estudios originales de estos signos individuales encontraron asociación con el pronóstico funcional al alta, estos resultados podrían deberse a la falta de ajuste del análisis multivariable para importantes variables de confusión (principalmente el volumen del hematoma), tal y como destaca en un reciente metaanálisis con más de 10.000 sujetos. La falta de estos ajustes en los análisis multivariantes podría haber llevado a la sobreestimación de la fuerza de la asociación entre algunos marcadores de la TCCSC y el pronóstico funcional (77).

Una forma de representar y agrupar las características radiológicas del HIE es el HMS. En nuestro estudio, además de evaluar los signos radiológicos individuales de la TCCSC, unificamos todas las características del HIE en términos de densidad y forma, definiendo el HIE como Maduro e Inmaduro según sus características radiológicas. Consideramos HIE Maduros según HMS aquellas completamente homogéneas en densidad y de forma regular, mientras que las Inmaduros presentan alguna hipodensidad o irregularidad. Se ha observado una relación en el estudio univariante entre la categoría Inmaduros del HMS y el mal pronóstico funcional ($p < 0.0001$). Además, esta relación sigue siendo significativa tras ajustar el análisis multivariante con factores pronósticos individuales del HIE como son la edad, antecedentes de FA, HTA, tratamiento anticoagulante, volumen del hematoma, extensión ventricular y nivel de glucosa al ingreso.

En esta cohorte, el HIE Inmaduro, según el nuevo HMS, tuvo el mayor impacto en la predicción de peor pronóstico funcional al alta, en comparación con el resto de los signos radiológicos evaluados. De hecho, el HIE Inmaduro según esta clasificación, se asoció con un riesgo seis veces mayor de mal pronóstico funcional al alta (OR 5.872; IC95% 1.758-19.616). Una de las ventajas de este nuevo signo es la combinación de las características de densidad y forma del hematoma en un mismo concepto, ya que un hematoma estable es aquel regular y homogéneo al mismo tiempo.

La principal fortaleza de este análisis es la evaluación conjunta de características de densidad y forma del HIE y la integración en un nuevo concepto, HMS. Además, la principal fortaleza estadística es que el análisis multivariante se ajustó a factores de confusión de mal pronóstico, como la anticoagulación, el volumen del hematoma, la expansión ventricular, la hipertensión, el nivel de glucosa en sangre al ingreso, la edad y los antecedentes de fibrilación auricular. Con este modelo multivariante cualquier hipodensidad, cualquier irregularidad, CBTS ≥ 4 , y la

categoría Inmaduro en el nuevo concepto de HMS se mantuvieron como predictores independientes de mal pronóstico funcional al alta.

En cuanto a las limitaciones, hay que destacar en primer lugar su carácter retrospectivo y monocéntrico, así como el tamaño relativamente pequeño de la muestra. La falta de seguimiento a largo plazo es otra limitación que podría ofrecer información adicional.

Nuestra investigación muestra que cualquier hipodensidad, cualquier irregularidad, CBTS ≥ 4 y HMS (Inmaduro) son predictores independientes del resultado funcional al alta. En esta serie, el nuevo concepto HMS fue el signo radiológico en la TCCSC con mayor asociación con el mal pronóstico al alta, en comparación con el resto de los signos radiológicos evaluados. Este nuevo concepto merece una mayor evaluación en cohortes prospectivas más amplias.

Los marcadores de la TCCSC pueden ser de utilidad clínica para permitir identificar a los pacientes con riesgo de deterioro neurológico y mal pronóstico al alta para que así puedan ser controlados en unidades específicas (unidad de cuidados intensivos o unidades de ictus), la toma de decisiones y poder dar información a familiares en cuanto a pronóstico. Estos marcadores son atractivos para su aplicación en la práctica clínica diaria, ya que pueden detectarse en la TCCSC inicial atendiendo a características de forma y densidad del HIE. Los grandes interrogantes siguen siendo la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de cada uno de los marcadores.

En la mayoría de los estudios y metaanálisis publicados se valora la precisión diagnóstica de los signos individuales de la TCCSC para predecir crecimiento del HIE. El estudio del equipo de Jinxiu Cai, en el que se analizaron retrospectivamente 414 pacientes con HIE, se investigó la precisión de 4 de los marcadores individuales de la TCCSC (BS, BH, IS, SwS) para evaluar el crecimiento del HIE. Los cuatro marcadores individuales de la TCCSC mostraron una sensibilidad limitada y una especificidad elevada para la predicción de crecimiento del HIE. BS demostró la mayor

sensibilidad (25%) y SwS la mayor especificidad (92.02%). El AUC fue del 0.568 para BS, 0.517 para BH, 0.505 para SwS y 0.502 para IS (78).

En un reciente metaanálisis publicado en 2021 por el grupo de Francesco Arba, se incluyeron 23 estudios con un total de 10.363 pacientes y se investigó la precisión diagnóstica de los signos de la TCCSC para predecir crecimiento del HIE. Entre los signos de forma que analizaron la sensibilidad osciló entre 0.32 (IC 95% 0.20-0.47) para IS y 0,68 (IC 95% 0.57-0.77) para la forma irregular; mientras que entre los signos de densidad que analizaron la sensibilidad osciló entre 0.28 (IC95% 0.21-0.35) para BH y 0.63 (IC95% 0.44-0.78) para la hipodensidad; la especificidad osciló entre 0.65 (IC95% 0.56-0.73) para la densidad heterogénea y 0.89 (IC95% 0.85-0.92) para SwS (72). Estos resultados sugieren que la precisión diagnóstica de los marcadores de la TCCSC es subóptima para su aplicación en la práctica clínica.

En nuestra cohorte los resultados de AUC para predecir mal pronóstico al alta son mayores que los obtenidos en la bibliografía (en los que se valora el crecimiento del HIE) sobre todo en los nuevos marcadores combinados: 0.779 para la categoría Inmaduro del HMS, 0.734 para CBTS ≥ 4 y 0.727 para cualquier hipodensidad e irregularidad.

La investigación futura debe validar algoritmos de inteligencia artificial y herramientas de aprendizaje automático para predecir el pronóstico basado en imágenes TCCSC, así como el análisis de la Radiómica para aumentar el AUC en el rendimiento diagnóstico del HIE.

6.2. Análisis cuantitativo (Clasificadores de inteligencia artificial basados en Radiómica).

En este estudio retrospectivo se ha desarrollado un modelo para predecir el pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE. Los algoritmos Polynomial-SVM, KNN-E y RF-10 en combinación con el método de selección de variables ANOVA, fueron los clasificadores con mejor rendimiento en la cohorte de entrenamiento (AUC de 0,798, 0,752 y 0,742 respectivamente). Las predicciones de estos modelos, en la cohorte de validación, tuvieron una sensibilidad de 0,897 (0,778-1;95%IC), con una tasa de falsos negativos del 0%.

La principal fortaleza es que nuestro trabajo, es que es el primer estudio basado en algoritmos de IA, en el que el objetivo principal es predecir el pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE.

Existen dos estudios previamente publicados basados en IA, en los que el objetivo es la predicción de crecimiento del HIE.

El primero fue el publicado en el año 2019 por el equipo de Hui LI (79). En él se investigó si los valores de radiómica de la TCCSC podrían predecir el crecimiento del HIE. Incluyeron 167 pacientes y obtuvieron un total de 1.227 características de textura de cada HIE. Para la selección de los datos, todas las variables de cada caso se analizaron primero mediante el modelo de correlación de Pearson, las variables que obtuvieron resultados >0.2 y $p < 0.1$ fueron seleccionadas. A continuación, estas variables se sometieron a un análisis de agrupamiento y aquellas con correlación >0.75 se definieron como variables altamente similares, por lo que se eliminaron las variables redundantes y las variables restantes se utilizaron para establecer los modelos. Tras este proceso de selección de datos, finalmente analizaron 4 variables de radiómica (wavelet-LHL mean, wavelet-LLL Idm, wavelet-LLL run length -uniformity normalized, and wavelet-LLL contrast) para construir el modelo. Se aplicaron 23 algoritmos de IA y el que

obtuvo mejor rendimiento para predecir crecimiento del HIE fue Linear Support Vector Classifier (AUC 0.729, Sensibilidad 0.726, especificidad 0.717).

El segundo, es el desarrollado en el año 2021, por el equipo de Zuhua Song (80). Su objetivo fue determinar si los modelos de TCCSC basados en valores de radiómica y algoritmos de IA podrían mejorar la predicción de la expansión temprana del hematoma en pacientes con HIE. Para ello revisaron retrospectivamente 261 pacientes con HIE, recogieron características clínicas, signos radiológicos y valores de radiómica de la TCCSC y mediante algoritmos de IA, construyeron varios modelos para predecir el crecimiento del HIE:

- *Modelo Radiológico:* En este modelo se valoran los signos radiológicos BS, BH, SwS y heterogeneidad.
- *Modelo Radiómico:* Tras la segmentación, se obtuvieron 396 variables de Radiómica de cada HIE. En el proceso de selección de datos, en primer lugar se calculó el coeficiente de correlación intraclass (ICC) para evaluar la reproducibilidad de las variables; en segundo lugar, con las variables resultantes, se realizó un análisis univariante mediante la prueba de U de Mann-Whitney, las variables que obtuvieron $p < 0.05$ se sometieron al análisis de Correlación de Spearman para eliminar la redundancia y por último, se aplicó operator selection, contracción mínima absoluta y la regresión por pasos basada en el criterio de información de Akaike para seleccionar las características Radiómica más potentes. Finalmente se incluyeron 9 variables de Radiómica y 5 algoritmos diferentes de Machine Learning (Naïve Bayes (NB), Random Forest (RF), Regresión Logística (LR), Support Vector Machine (SVM), and K-Nearest Neighbors (KNN)).
- *Modelo Clínico-Radiológico:* Modelo en el que se incluyen los signos Radiológicos y variables clínicas (sexo, DM, recuento plaquetario y apo A-I).
- *Modelo Radiológico-Radiómica:* en el que se combinaron características radiológicas y de Radiómica.

- *Modelo Combinado*: en el que se recogieron características Clínicas, Radiológicas y de Radiómica.

En sus resultados observaron que el *Modelo Radiómico* (el algoritmo de Regresión Logística obtuvo el mejor rendimiento con un AUC de 0.850) demostró un mejor rendimiento y mayor sensibilidad que el *Modelo Clínico- Radiológico* y que el *Modelo Radiológico* (AUC 0.645 y AUC 0.610 respectivamente).

Y, aunque en el estudio llegan a la conclusión de que el modelo más recomendado es el *modelo combinado*, el rendimiento del *modelo radiómico* para predecir Crecimiento en el HIE no mejora de forma sustancial al añadir las características clínico-radiológicas (*Modelo Radiológico-Radiómica* y *Modelo Combinado* con AUCs 0.867).

El resumen de los resultados que obtuvieron en cuanto al rendimiento de los diferentes modelos para predecir crecimiento del HIE es el siguiente:

- *Modelo Radiómico* (AUC 0.850) > *Modelo Clínico-Radiológico* (AUC 0.645) > *Modelo Radiológico* (AUC 0.610).
- *Modelo Combinado* = *Modelo Radiológico-Radiómica* (AUC 0.867) ≈ *Modelo Radiómico* (AUC 0.850).

Otra de las fortalezas de nuestro estudio es que, pese a su naturaleza retrospectiva, el protocolo de adquisición y de reconstrucción de las imágenes está estandarizado en nuestra institución.

Debido a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios de radiómica, los protocolos de imagen, incluyendo la adquisición, y los ajustes de reconstrucción, a menudo no están controlados o estandarizados.

Múltiples estudios han evaluado el impacto de estos parámetros (voltaje, miliamperaje, pitch, Field of view, grosor de corte, adquisición, marca, movimiento...) y su influencia sobre las

variables de radiómica. En 2016 el equipo de Lu, evaluó la concordancia en los valores de radiómica al variar parámetros de grosor de corte y el algoritmo de reconstrucción de la TCCSC (81). Llegaron a la conclusión de que existe variabilidad entre las características de radiómica cuando se calculan a partir de imágenes de TCCSC reconstruidas con diferentes algoritmos y grosores de corte, destacando la importancia de estandarizar la adquisición de las imágenes.

En nuestro estudio se han utilizado dos equipos diferentes (Somatom Definition Flash, Siemens Healthcare y Somatom Sensation 64, Siemens Healthcare) de la misma marca, en investigaciones futuras habría que analizar si al utilizar marcas diferentes existe variabilidad en los resultados de las características de radiómica.

Por último, otra de las fortalezas del estudio radica en la segmentación del HIE en la TCCSC, ya que la segmentación semiautomática de las imágenes ha sido realizada por un radiólogo especialista.

En investigaciones futuras, además habría que añadir una doble segmentación. La segmentación manual y semiautomática introduce el sesgo de observador, y los estudios han demostrado que muchas variables de radiómica no son robustas frente a las variaciones intra e interobservador relativas a la delineación del ROI/VOI (82). En consecuencia, habría que realizar evaluaciones de la reproducibilidad intra e interobservador de las variables de radiómica derivadas y excluir las variables no reproducibles.

Tal como ya se ha mencionado en la introducción, el HIE es una de las causas principales de incapacidad (entre el 12-39% de los pacientes consiguen independencia funcional), por lo que un alto porcentaje de pacientes incluidos en nuestro estudio (85%) tuvieron un mal pronóstico funcional al alta (mRS3-6). La alta prevalencia de mal pronóstico funcional de la enfermedad hace que los grupos de la cohorte de validación sean desbalanceados (grupo buen pronóstico mRS0-2: n4; grupo mal pronóstico mRS 3-6: n 25) y que la probabilidad pretest (la probabilidad

de que un sujeto posea una condición o enfermedad antes de aplicar el modelo, en este caso la probabilidad de mal pronóstico funcional al alta) sea elevada.

La probabilidad pretest de mal pronóstico funcional tras un HIE es del 0.86 en nuestra cohorte, y tras aplicar los clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica, obtenemos una sensibilidad del 0.89 en la cohorte de validación. Esta es la principal limitación del estudio, ya que la probabilidad de predecir el pronóstico no aumenta de manera sustancial una vez aplicado el modelo. El rendimiento del modelo podría mejorar aumentando la muestra para conseguir muestras balanceadas.

Para intentar mejorar el rendimiento del modelo para predecir el grado de independencia funcional al alta en los pacientes con HIE, analizamos el estudio del grupo de Pszczolkowski (83). En este estudio se evaluó el rendimiento predictivo de las variables basadas en radiómica de la TCCSC para predecir, no sólo la expansión del HIE, sino también el mal pronóstico funcional utilizando modelos lineales generalizados. Investigaron también el rendimiento predictivo de los signos radiológicos y los factores clínicos de forma independiente y en combinación con las variables basadas en radiómica.

Llegaron a la conclusión de que los modelos que utilizan variables basadas en radiómica de la TCCSC superan a los modelos que utilizan signos radiológicos o factores clínicos aislados. Sin embargo, descubrieron que la incorporación de factores demográficos y clínicos al modelo de radiómica mejora sustancialmente la predicción de mal pronóstico (Modelo Radiómica AUC 0.783, Sensibilidad 0.698; modelo radiómica + Datos clínicos AUC 0.818, Sensibilidad 0.694). Estos resultados sugieren que los modelos basados en radiómica, combinados con los datos demográficos, pueden añadir un valor pronóstico en personas con HIE.

Atendiendo a los resultados descritos en la literatura sobre los modelos combinados (en los que se combinan variables de radiómica, signos radiológicos y datos clínicos), probablemente las

características de imagen aisladas (valores de radiómica) podrían tener mayor implicación para predecir el crecimiento del HIE, por esto al combinar los modelos de radiómica con los datos clínicos, el rendimiento de los modelos no mejora de forma sustancial para predecir crecimiento del HIE (80).

Sin embargo, para predecir el pronóstico funcional además de las características de imagen (valores de radiómica), podrían estar implicados otros factores como los datos clínicos-demográficos (la edad, por ejemplo (59)), por eso al incorporar los datos clínicos al modelo de Radiómica (modelo combinado), el rendimiento del modelo para predecir el pronóstico mejora, tal y como describió el grupo de Pszczolkowski (83).

Según esta hipótesis, otra de las medidas que se podría aplicar para mejorar el rendimiento de nuestro modelo en la predicción del pronóstico tras un HIE, sería incorporar al modelo de radiómica que hemos desarrollado, información sobre los factores demográficos y clínicos.

En conclusión, el uso de clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica con métodos de aprendizaje automático son una herramienta de diagnóstico prometedora para predecir el resultado funcional al alta en pacientes con HIE, con una baja tasa de falsos negativos, aunque todavía son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y balanceados para desarrollar y mejorar su rendimiento

7. CONCLUSIONES

Los parámetros cualitativos (signos radiológicos) de la TCCSC, cualquier hipodensidad, cualquier irregularidad, CBTS ≥ 4 y HMS (Inmaduro) son predictores independientes del pronóstico funcional al alta en pacientes con HIE.

La categoría Inmaduro del nuevo concepto HMS, es el signo radiológico en la TCCSC con mayor impacto en la predicción de mal pronóstico funcional al alta de los pacientes con HIE, en comparación con el resto de los signos radiológicos evaluados. Este nuevo concepto merece una mayor evaluación en cohortes prospectivas más amplias.

La rentabilidad diagnóstica de cada uno de los parámetros cualitativos (signos radiológicos) de la TCCSC todavía es limitada para su aplicación en la práctica clínica. Esto pone de manifiesto la necesidad de desarrollar y utilizar parámetros cuantitativos reproducibles (biomarcadores), que mejoren este rendimiento.

Los parámetros cuantitativos (clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica) son una herramienta de diagnóstico prometedora para predecir el resultado funcional al alta en pacientes con HIE, con una baja tasa de falsos negativos, aunque todavía son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y balanceados para desarrollar y mejorar su rendimiento.

Existen múltiples factores pronósticos independientes en el HIE, por lo que crear modelos combinados, en los que además de utilizar biomarcadores de la TCCSC, se incorporen datos clínicos y demográficos, podría mejorar el rendimiento de los clasificadores de inteligencia artificial basados en radiómica en la predicción del pronóstico tras un HIE.

8. REFERENCIAS

1. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(4):300-6.
2. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009;373(9675):1632-44.
3. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1450-60.
4. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke.* 2017;19(1):3-10.
5. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(7):679-94.
6. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971;30(3):536-50.
7. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, Greenberg SM, Schneider JA, Smith EE, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):982-94.
8. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(5):1517-31.
9. Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol.* 1991;30(5):637-49.
10. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018;49(2):491-7.
11. Kim H, Edwards NJ, Choi HA, Chang TR, Jo KW, Lee K. Treatment Strategies to Attenuate Perihematomal Edema in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016;94:32-41.
12. Li P, Meng X, Bian H, Burns N, Zhao KS, Song R. Activation of sirtuin 1/3 improves vascular hyporeactivity in severe hemorrhagic shock by alleviation of mitochondrial damage. *Oncotarget.* 2015;6(35):36998-7011.
13. Tschoe C, Bushnell CD, Duncan PW, Alexander-Miller MA, Wolfe SQ. Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage and Potential Therapeutic Targets. *J Stroke.* 2020;22(1):29-46.
14. Delcourt C, Zhang S, Arima H, Sato S, Al-Shahi Salman R, Wang X, et al. Significance of Hematoma Shape and Density in Intracerebral Hemorrhage: The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Intracerebral Hemorrhage Trial Study. *Stroke.* 2016;47(5):1227-32.
15. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(8):1175-81.
16. Escudero Augusto D, Marqués Alvarez L, Taboada Costa F. [Up-date in spontaneous cerebral hemorrhage]. *Med Intensiva.* 2008;32(6):282-95.
17. Peng WJ, Li Q, Tang JH, Reis C, Araujo C, Feng R, et al. The risk factors and prognosis of delayed perihematomal edema in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(10):1189-94.

18. Woo D, Broderick JP. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*. 2002;13(3):265-79, v.
19. Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Hillbom M. Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009;110(3):411-7.
20. Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007;38(3):1072-5.
21. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60.
22. Herold S, von Kummer R, Jaeger C. Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. *J Neurol*. 1982;228(4):267-76.
23. Heit JJ, Iv M, Wintermark M. Imaging of Intracranial Hemorrhage. *J Stroke*. 2017;19(1):11-27.
24. Raposo N, Viguier A, Cuvinciuc V, Calviere L, Cognard C, Bonneville F, et al. Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):597-603.
25. García Estévez DA, García-Dorrego RM, Nieto-Baltar B, Marey-Garrido M, Hierro-Torner T. Spontaneous convexity subarachnoid haemorrhage: Clinical series of 3 patients with associated cerebral amyloid angiopathy. *Neurologia*. 2017;32(4):213-8.
26. Chen S, Zhao B, Wang W, Shi L, Reis C, Zhang J. Predictors of hematoma expansion predictors after intracerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017;8(51):89348-63.
27. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2):90-4.
28. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurologia*. 2013;28(4):236-49.
29. LoPresti MA, Bruce SS, Camacho E, Kunchala S, Dubois BG, Bruce E, et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2014;345(1-2):3-7.
30. Al-Mufti F, Thabet AM, Singh T, El-Ghanem M, Amuluru K, Gandhi CD. Clinical and Radiographic Predictors of Intracerebral Hemorrhage Outcome. *Interv Neurol*. 2018;7(1-2):118-36.
31. Sreekrishnan A, Dearborn JL, Greer DM, Shi FD, Hwang DY, Leasure AC, et al. Intracerebral Hemorrhage Location and Functional Outcomes of Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neurocrit Care*. 2016;25(3):384-91.
32. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7.

33. Chen Y, Chen S, Chang J, Wei J, Feng M, Wang R. Perihematomal Edema After Intracerebral Hemorrhage: An Update on Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Advances. *Front Immunol.* 2021;12:740632.
34. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(4):1257-62.
35. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):307-14.
36. Li Q, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2017;48(11):3019-25.
37. Selariu E, Zia E, Brizzi M, Abul-Kasim K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol.* 2012;12:109.
38. Boulouis G, Morotti A, Charidimou A, Dowlatshahi D, Goldstein JN. Noncontrast Computed Tomography Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Stroke.* 2017;48(4):1120-5.
39. Li Q, Zhang G, Xiong X, Wang XC, Yang WS, Li KW, et al. Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2016;47(7):1777-81.
40. Li Q, Yang WS, Wang XC, Cao D, Zhu D, Lv FJ, et al. Blend sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183082.
41. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, et al. Noncontrast Computed Tomography Hypodensities Predict Poor Outcome in Intracerebral Hemorrhage Patients. *Stroke.* 2016;47(10):2511-6.
42. Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, Li Q, Barras CD, Delcourt C, et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion. *Ann Neurol.* 2019;86(4):480-92.
43. Law ZK, Ali A, Krishnan K, Bischoff A, Appleton JP, Scutt P, et al. Noncontrast Computed Tomography Signs as Predictors of Hematoma Expansion, Clinical Outcome, and Response to Tranexamic Acid in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2020;51(1):121-8.
44. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6.
45. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, Gibbs P, et al. Introduction to Radiomics. *J Nucl Med.* 2020;61(4):488-95.
46. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328-38.
47. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, Hosny A, Aucoin N, Narayan V, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res.* 2017;77(21):e104-e7.

48. Kaplan A, Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: Who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. *Business Horizons*. 2019;62(1):15-25.
49. Brink JA, Arenson RL, Grist TM, Lewin JS, Enzmann D. Bits and bytes: the future of radiology lies in informatics and information technology. *Eur Radiol*. 2017;27(9):3647-51.
50. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27(8):1304-5.
51. Li Q, Yang WS, Chen SL, Lv FR, Lv FJ, Hu X, et al. Black Hole Sign Predicts Poor Outcome in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(1-2):48-53.
52. Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*. 2009;40(4):1325-31.
53. Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, Charidimou A, Jessel MJ, Auriel E, et al. Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):961-8.
54. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
55. Hall MA, Smith LA, editors. *Feature Selection for Machine Learning: Comparing a Correlation-Based Filter Approach to the Wrapper*. FLAIRS Conference; 1999.
56. Malhotra K, Zompola C, Theodorou A, Katsanos AH, Shoamanesh A, Gupta H, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of Undetermined Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(11):3602-12.
57. Pinho J, Costa AS, Araújo JM, Amorim JM, Ferreira C. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci*. 2019;398:54-66.
58. Vibo R, Kõrv J, Roose M. One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia. *Eur J Neurol*. 2007;14(4):435-9.
59. Rådholm K, Arima H, Lindley RI, Wang J, Tzourio C, Robinson T, et al. Older age is a strong predictor for poor outcome in intracerebral haemorrhage: the INTERACT2 study. *Age Ageing*. 2015;44(3):422-7.
60. McCormick WF, Rosenfield DB. Massive brain hemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke*. 1973;4(6):946-54.
61. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996;27(11):2020-5.
62. Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2018;319(5):463-73.
63. Gabet A, Olié V, Béjot Y. Atrial Fibrillation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Dijon Stroke Registry (2006-2017). *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e020040.
64. Finocchi C, Balestrino M, Malfatto L, Mancardi G, Serrati C, Gandolfo C. National Institutes of Health Stroke Scale in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci*. 2018;39(10):1751-5.

65. Farooq S, Shkirkova K, Villablanca P, Sanossian N, Liebeskind DS, Starkman S, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Correlates Well with Initial Intracerebral Hemorrhage Volume. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2022;31(4):106348.
66. Tan X, He J, Li L, Yang G, Liu H, Tang S, et al. Early hyperglycaemia and the early-term death in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2014;44(3):254-60.
67. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993;24(7):987-93.
68. Ironside N, Chen CJ, Dreyer V, Christophe B, Buell TJ, Connolly ES. Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2020;15(1):90-102.
69. Yogendrakumar V, Ramsay T, Fergusson D, Demchuk AM, Aviv RI, Rodriguez-Luna D, et al. New and expanding ventricular hemorrhage predicts poor outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2019;93(9):e879-e88.
70. Yang J, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhou J, et al. Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke.* 2015;46(4):1009-13.
71. Nowinski WL, Gomolka RS, Qian G, Gupta V, Ullman NL, Hanley DF. Characterization of intraventricular and intracerebral hematomas in non-contrast CT. *Neuroradiol J.* 2014;27(3):299-315.
72. Arba F, Rinaldi C, Boulouis G, Fainardi E, Charidimou A, Morotti A. Noncontrast Computed Tomography Markers of Cerebral Hemorrhage Expansion: Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *Int J Stroke.* 2021:17474930211061639.
73. Sporns PB, Kemmling A, Schwake M, Minnerup J, Nawabi J, Broocks G, et al. Triage of 5 Noncontrast Computed Tomography Markers and Spot Sign for Outcome Prediction After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(10):2317-22.
74. Zhou L, Jiang Z, Tan G, Wang Z. A Meta-analysis of the Predictive Significance of the Island Sign for Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2021;147:23-8.
75. Yu Z, Zheng J, Guo R, Ma L, Li M, Wang X, et al. Performance of blend sign in predicting hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: A meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;163:84-9.
76. Zheng J, Yu Z, Guo R, Li H, You C, Ma L. Meta-Analysis of Predictive Significance of the Black Hole Sign for Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;115:e711-e6.
77. Morotti A, Arba F, Boulouis G, Charidimou A. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: A meta-analysis. *Neurology.* 2020;95(14):632-43.
78. Cai J, Zhu H, Yang D, Yang R, Zhao X, Zhou J, et al. Accuracy of imaging markers on noncontrast computed tomography in predicting intracerebral hemorrhage expansion. *Neurol Res.* 2020;42(11):973-9.

79. Li H, Xie Y, Wang X, Chen F, Sun J, Jiang X. Radiomics features on non-contrast computed tomography predict early enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;185:105491.
80. Song Z, Guo D, Tang Z, Liu H, Li X, Luo S, et al. Noncontrast Computed Tomography-Based Radiomics Analysis in Discriminating Early Hematoma Expansion after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Korean J Radiol.* 2021;22(3):415-24.
81. Lu L, Ehmke RC, Schwartz LH, Zhao B. Assessing Agreement between Radiomic Features Computed for Multiple CT Imaging Settings. *PLoS One.* 2016;11(12):e0166550.
82. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020;11(1):91.
83. Pszczolkowski S, Manzano-Patrón JP, Law ZK, Krishnan K, Ali A, Bath PM, et al. Quantitative CT radiomics-based models for prediction of haematoma expansion and poor functional outcome in primary intracerebral haemorrhage. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7945-59.