



THINKING THROUGH AMYLOID-RELATED IMAGING ABNORMALITIES

A Case-Based Exploration of Recognition, Evaluation, and Reporting of Novel Imaging Events of Alzheimer's Therapeutics

- Bienvenidos todos. Les agradecemos mucho por venir hoy. Creemos que será una sesión muy educativa sobre un tema candente ocurriendo actualmente con la enfermedad de Alzheimer. Y es estupendo tener a mis compañeros con nosotros. Es una colaboración entre neurología y neurorradiología, que siempre es fascinante, sobre todo ahora que pensamos en los discapacitados cognitivos y en este campo cambiante que se está produciendo al hablar de estas nuevas terapias antiamiloides, los anticuerpos monoclonales, y los efectos secundarios con estas y que es tan importante medir mediante IRM. Hay muchas implicaciones aquí, los problemas de capacidad de escanear a tantos individuos y cómo introducir y desplegar óptimamente las terapias dirigidas al amiloide. Hablaremos sobre todo de las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide, tanto ARIA-E como ARIA-H, y posteriormente de las imágenes frecuentes que tienen lugar cuando un individuo está en terapia dirigida al amiloide. Soy James Brewer. Dirijo el Departamento de Neurociencias de la Universidad de California en San Diego. Soy neurólogo y dirijo nuestro Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer. Y me acompaña Suzie Bash, directora médica de RadNet y una gran colaboradora. Llevamos mucho tiempo colaborando. Y Tammie Benzinger, también una gran compañera. Ella es catedrática de radiología y cirugía neurológica en la Universidad de Washington, y dirige el Programa Knight de Imágenes para la Investigación del Alzheimer. Así que contamos con un grupo fantástico para transmitir lo que hemos visto en el despliegue de estas terapias dirigidas al amiloide. La Dra. Bash hablará sobre el monitoreo y el diagnóstico de la ARIA. La Dra. Benzinger hablará sobre las consideraciones clave y las pistas falsas, que son realmente interesantes. Me ha gustado mucho ver sus diapositivas. Y luego yo hablaré de la asociación entre el neurólogo y los neurorradiólogos, la cual será una asociación clave en la administración de estos nuevos fármacos. Por favor, asegúrense de hacer sus casos en los iPads. Es muy importante. Verán cuáles son las respuestas correctas. Y creo que aprenderán mucho más si hacen los casos de antemano en lugar de que les den las respuestas. Y eso es todo. Bien, cederé la palabra a la Dra. Bash. Muchas gracias.
- Gracias, Dr. Brewer. Hablaré del monitoreo y el diagnóstico de la ARIA. 6,7 millones de estadounidenses padecen la enfermedad de Alzheimer, y según nuestras proyecciones, en 2050 esa cifra se habrá más que duplicado. Uno de cada tres de nuestros mayores morirá de demencia. Y curiosamente, la muerte por enfermedad cardíaca ha bajado un 7 %. Pero la muerte por enfermedad de Alzheimer ha aumentado un 145 % desde el año 2000. Hasta hace poco, la terapia se limitaba al tratamiento sintomático. Las primeras terapias modificadoras de la enfermedad de Alzheimer se dirigen a la placa beta amiloide. Son el aducanumab, el lecanemab y el donanemab. El aducanumab recibió la aprobación acelerada en 2021, pero no es reembolsable. El lecanemab recibió la aprobación tradicional de la FDA el verano pasado, y el donanemab está en fase de revisión regulatoria, pero esperamos que se apruebe muy pronto. Y estas terapias están indicadas para pacientes con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer

o enfermedad de Alzheimer leve. Y pueden ver aquí que la curva de afectación de beta amiloide en un cerebro, que es la curva verde de aquí, es muy diferente a la de afectación de tau. La deposición de beta amiloide se produce al principio, antes de que el paciente sea sintomático, por eso la TEP amiloide puede detectar y dar positivo hasta 20 años antes de que el paciente sea sintomático. Ahora bien, todos estos fármacos hacen un trabajo excelente en la eliminación de la placa beta-amiloide del cerebro. En estos gráficos de aquí se tiene el placebo con una especie de línea recta en la parte superior, y luego la drástica reducción de la placa amiloide en los pacientes tratados. Bien, hay actualizaciones reguladoras muy interesantes que se produjeron el año pasado. El seis de julio de 2023, el lecanemab recibió la aprobación tradicional de la FDA. E inmediatamente después, el mismo día, los CMS dijeron que cubrirían ampliamente el medicamento. Y esto permitió una vía para el acceso al fármaco a los millones de estadounidenses que padecen la enfermedad de Alzheimer. Después, el 13 de octubre, los CMS retiraron la determinación de cobertura nacional para la TEP amiloide, poniendo fin a la cobertura con desarrollo de pruebas, y por tanto, permitiendo las determinaciones de cobertura de Medicare. Y eso es emocionante porque la TEP de amiloide es menos invasiva que el análisis del LCR para confirmar el amiloide. El amiloide debe confirmarse antes de iniciar el tratamiento. Esto puede hacerse mediante un análisis del LCR o mediante TEP de amiloide. Y luego debe hacerse una IRM de referencia, que según la etiqueta del lecanemab, debe ser reciente. En mi opinión, un año antes no es reciente. Así que lo ideal es que sea en el mes anterior al inicio de la terapia, y usarla para buscar criterios de inclusión y de exclusión en la IRM y también para calibrar el riesgo de ARIA. Estos son algunos de los resultados clínicos de los distintos fármacos. El aducanumab tuvo un 22 % de

ralentización del deterioro cognitivo, pero eso solo se observó en uno de los ensayos, mientras que el lecanemab mostró un 27 % de ralentización del deterioro cognitivo y cumplió los criterios de valoración primario y secundario. Y curiosamente, el mes pasado, en la CTAD de octubre, presentaron los resultados del subestudio sobre la tau baja, en el que descubrieron que el 76 % no había sufrido deterioro cognitivo a los 18 meses y que el 60 % había mejorado su funcionamiento cognitivo a los 18 meses. Ellos se fijaron específicamente en ese grupo de tau baja. En cuanto al donanemab, el estudio mostró una ralentización del deterioro cognitivo del 36 % a los 18 meses. Así que hizo un gran trabajo. Y el 47 %, casi la mitad, no presentó progresión al año. ARIA significa, de nuevo, anomalías de imagen relacionadas con el amiloide. Se divide en ARIA-E y ARIA-H. ARIA-E es un edema parenquimatoso o derrame sulcal. Se ve edema parenquimatoso en la imagen de la izquierda. Y a la derecha, en la fila superior, derrames sulculares, que utilizamos la secuencia FLAIR para detectar la ARIA-E. Y la ARIA-H puede detectarse en la secuencia GRE o SWI. Y buscamos microhemorragias o siderosis superficial, de las que se ven ejemplos en esa fila inferior de ahí. Ahora, ARIA-E, se cree que ese edema representa una fuga de líquido proteináceo hacia el compartimento intersticial parenquimatoso. Y se cree que las fusiones sulculares representan una fuga de líquido proteináceo de los vasos meníngeos. Aquí se ve un ejemplo de edema y un derrame sulcal. Ahora bien, para ARIA-H, se define como la deposición de tinción de hemosiderina de menos de un cm de tamaño en el parénquima cerebral para las microhemorragias. Y la siderosis superficial se define como tinción de hemosiderina leptomeníngea. Vemos microhemorragias a la izquierda y siderosis superficial al lado. Ahora, todas las terapias tienen un factor de riesgo ARIA. Simplemente van con eso. En lo que me gustaría que se enfoquen es en la ARIA sintomática, que es la fila inferior.

En el caso del aducanumab es mucho mayor, un 26 %. El lecanemab tuvo menos del 3% de ARIA sintomática. Y el donanemab, un 6 %. Así pues, tanto el lecanemab como el donanemab tienen un muy buen perfil de ARIA. La mayoría de los pacientes que sufren ARIA no tienen ni idea de que la padecen. Los factores de riesgo de ARIA incluyen ser homocigoto APOE $\epsilon 4$. Heredas un alelo de tu madre y otro de tu padre. Si tienes eso, tienes un riesgo mucho mayor de ARIA. En general, el riesgo es aproximadamente el doble. Y por cierto, por eso se recomienda el cribado genético antes del tratamiento. No es obligatorio, pero se recomienda para calibrar el riesgo de ARIA. Las personas mayores tienen un riesgo mayor de ARIA, una dosis más alta de terapia es un riesgo mayor, y también es importante la proximidad al tratamiento inicial. En los primeros tres a cinco meses, tienes el mayor riesgo de ARIA, y después es mucho, mucho menor. Si tienes angiopatía amiloide cerebral de base, también tienes un riesgo mayor. Y si tienes mucha enfermedad isquémica microvascular. Los síntomas de ARIA pueden presentarse de forma muy diferente. Hay dolor de cabeza, confusión, mareos, náuseas, vómitos, alteraciones visuales. Son una suerte de hallazgos neurológicos muy inespecíficos. Lo fundamental que debes buscar para informar sobre la IRM es la hemorragia. Sobre las microhemorragias y siderosis superficial, es muy importante verlas en tu IRM de referencia, para que no llames ARIA a algo que antes de iniciar la terapia era solo angiopatía amiloide cerebral. Y también cualquier hallazgo significativo en las imágenes, como infartos. Echemos un vistazo a una IRM de base. Se trata de un paciente mío de 70 años con pérdida de memoria. Vemos una atrofia cerebral moderada. En la secuencia FLAIR, vemos múltiples infartos antiguos en el lóbulo occipital izquierdo y dispersos por todo el cerebro, el lóbulo frontal izquierdo, el lóbulo parietal izquierdo. Este fue el GRE de la paciente: siderosis superficial extensa

y también algunas microhemorragias. Esto es, de nuevo, algo que sería absolutamente crítico saber antes de decidir si se pone o no a este paciente en terapia. Esta es una IRM de solo un par de meses después, y el paciente desarrolló otro pequeño infarto agudo que leí en su estudio de seguimiento. Este fue un PET TAC cerebral con FDG que mostró un hipometabolismo cortical estadísticamente significativo en los lóbulos temporales bilaterales, los lóbulos parietales bilaterales y el giro cingulado posterior. Y aquí tenemos un mapa de superficie del PET con FDG. De nuevo, las zonas azules y moradas son hipometabolismo. En la fila inferior, se ve una vista anterior y otra posterior, de nuevo, en los lóbulos temporales, parietales, giro cingulado posterior, y el hipometabolismo, es más profundo en las zonas de antiguos infartos anteriores. Esta es una Fusión PET-IRM cerebral con FDG. Y de nuevo, muestra lo mismo: estas zonas de hipometabolismo cortical. Este paciente tenía la enfermedad de Alzheimer, pero también tenía angiopatía amiloide cerebral. Y también tenía un componente de demencia vascular. Este paciente en concreto no sería un buen candidato para la terapia. Así que es muy importante saber graduar. Como neurorradiólogos, tenemos que indicar la graduación cuando interpretamos estos exámenes. Y tenemos que saber si el paciente está en terapia. Para ARIA-E, lo más importante a recordar es que todo depende del tamaño, y si es monofocal o multifocal. Así pues, leve es monofocal pero inferior a cinco cm. Moderada es monofocal entre cinco y 10 cm. Multifocal, de tamaño inferior a 10 cm. Y grave puede ser monofocal o multifocal, pero debe tener un tamaño superior a 10 cm. Y aquí tenemos ejemplos de cada una de ellas. La gran noticia es que la ARIA-E casi siempre se resuelve por completo en el plazo de un año. Aquí se ve a un paciente que desarrolla algo de ARIA-E y empieza a empeorar, pero a los 300 días ha desaparecido por completo. Eso es muy positivo.

Por cierto, la ARIA-H, visto un foco de microhemorragia, tenderá a persistir en el tiempo en las imágenes. Pero lo fundamental para la ARIA-H es el recuento. Esa es la gran diferencia entre la ARIA-H y la ARIA-E que deben tratar de recordar. Una ARIA-H leve sería un área focal de siderosis superficial y/o menos de cuatro microhemorragias. Moderada sería dos áreas focales de siderosis superficial y/o de cinco a nueve microhemorragias. Y grave sería más de dos áreas focales de siderosis superficial y/o más de diez microhemorragias. Echemos un vistazo a algunos casos. Esperamos que ya hayan hecho las encuestas. Aquí se tiene una IRM de base. Y esta es la IRM posterior a la dosis. Se ve una hiperintensidad FLAIR anormal en esa imagen FLAIR. Veamos qué opinó la gente. Parece que la mayoría la consideró de grado leve, y de hecho es correcto. Es leve porque es una zona del cerebro afectada y su diámetro mayor es inferior a cinco cm. Se trata de un caso leve. Aquí tienen otro caso. En la línea de base que se ve en un lado y al lado es después de la dosis, vemos tres áreas de hiperintensidad FLAIR que no estaban presentes en la línea de base. Veamos qué opinó la gente sobre esto. Parece que la mayoría pensó que el grado es moderado. Y así es. Es moderado porque es multifocal, pero cada zona mide entre cinco y 10 cm. Aquí tienen la línea de base de otro paciente en un lado, y la dosis posterior al lado. Se ven dos pequeñas áreas lineales de hiperintensidad FLAIR sulcal. Veremos que opinó la gente al respecto. Parece que la mayoría opinó que es leve. En realidad es moderada porque es multifocal. Tenemos dos zonas, una en el lado derecho del cerebro y otra en el lado izquierdo para este derrame sulcal. En el siguiente caso, observamos una secuencia GRE y vemos una especie de áreas lineales serpenteantes de tinción de hemosiderina en ambos lados. Veremos qué dijo la gente sobre este. Parece que muchos no sabían lo que era, y algunos pensaron que es siderosis superficial leve.

Bien. En realidad es moderada, y este es un caso complicado. Está bastante claro que el lado derecho del cerebro tiene siderosis superficial. Esa es una zona. En el lado izquierdo del cerebro, los evaluadores tuvieron la ventaja de desplazarse hacia arriba y hacia abajo. Eso también es una siderosis superficial. Y dos áreas de siderosis superficial nos sitúan en la categoría moderada. Pero ese fue un caso complicado. Aquí tenemos otro caso en el que vemos tinción de hemosiderina leptomeníngea y también algunas microhemorragias. Veremos qué opinó la gente. Parece que la mayoría pensó que se trata de una siderosis superficial leve, y algunos no estuvieron muy seguros. En realidad es leve. Y la razón de que sea leve es que la siderosis superficial es una afectación leptomeníngea contigua. Así que es una sola zona. Si es a lo largo del mismo surco donde, de nuevo, no tienes la ventaja de desplazarte arriba y abajo, pero es una zona, entonces es leve para la siderosis superficial, pero también es leve para las microhemorragias porque solo se ven un par de microhemorragias. Así que es leve en general. Ahora bien, eso no necesariamente significa que el Dr. Brewer diga lo que haría en este caso, pero nosotros, como radiólogos, lo calificaríamos de leve. Ahora bien, serán necesarias muchas IRM. Así que necesitamos una IRM reciente y de base del paciente. Y después, antes de la 5ª, 7ª y 14ª dosis de lecanemab, y según las recomendaciones de la AUR, también antes de la 26ª dosis. Luego, si el paciente desarrolla síntomas neurológicos, el neurólogo puede solicitar IRM no programadas. Así que tenemos entre cuatro y cinco programadas. Si van por la AUR, serán cinco. Y luego, en cualquier momento al presentar un síntoma significativo, otra IRM. Luego, si desarrollan ARIA, tendrán que repetirse las IRM, que suelen hacerse cada dos meses aproximadamente. Son muchas IRM, y ese va a ser probablemente el mayor impacto para las empresas de diagnóstico por imagen: el aumento del

número. De los 6,7 millones de personas que padecen Alzheimer, creo que aproximadamente 1,5 pueden ser candidatos a tratamiento en la fase inicial de la enfermedad. Se programaron cinco IRM, y tal vez tengan cinco dolores de cabeza ese año o algo así, o si desarrollan ARIA, serán tal vez unas cinco más, y serán diez en total. Eso supone 15 millones de nuevas IRM al año solo en EE. UU. Es obviamente un gran impacto en las instalaciones de diagnóstico por imagen. También preveo un aumento significativo del número de PET de amiloide, especialmente ahora que tenemos cierto movimiento positivo para la cobertura de la PET de amiloide. La confirmación del beta amiloide también querrá ser utilizada por los neurólogos para la vigilancia. Todos los ensayos se utilizan para la vigilancia. Y también preveo un aumento del uso de la IA tanto para el rastreo volumétrico del hipocampo para los pacientes y para los informes ARIA, de los que hablaré en un segundo. Debemos educar a nuestros neurorradiólogos que van a leerlos para que sepan cómo leer estos casos de ARIA. Han visto que no siempre son tan sencillos. Pueden ser un reto. Y la necesidad de protocolos de imagen coherentes, de los que hablará el Dr. Benzinger, y también, idealmente, una fortaleza similar a nivel de campo y de proveedores, aunque a menudo eso no es posible en las grandes empresas de diagnóstico por imagen. Si quieren ayuda con la plantilla, esta está disponible en la web de la ASNR, y les mostraré algunas de estas herramientas ARIA en desarrollo. Este es un informe o reporte de muestra ARIA-E. De nuevo, aún no están aprobados por la FDA, pero lo estarán pronto. Aquí puede verse que mide la lesión más grande. Indica el cambio de volumen. Indica cuántos puntos están afectados y clasifica la ARIA según criterios radiográficos. El cribado y seguimiento manual de la ARIA puede llevar mucho tiempo y ser muy difícil. En un estudio, el 84 % de los radiólogos locales no detectaron inicialmente ARIA en

la IRM. El porcentaje se redujo al 14 % una vez que se les dijo que volvieran a revisarla. Pero la variabilidad entre lectores es un reto importante para la detección de ARIA, y la interpretación exacta de la ARIA en la IRM es realmente crítica, ya que repercutirá directamente en las decisiones terapéuticas. Aquí tienen otro informe de muestra. Se trata de una ARIA-H. Hará un seguimiento del recuento tanto del estado de hemosiderina como de las microhemorragias y la siderosis superficial. Calificará cada categoría. En el grupo de estudio ALZ/ARIA de la ASNR, del que soy miembro y que dirige Tammie, encuestamos a 2700 neurorradiólogos miembros. El 63 % de los neurorradiólogos encuestados indicaron que sí tenían interés en la IA automatizada para el cribado de seguridad de ARIA. Y, de nuevo, esa es la razón por la que las empresas están desarrollando esto. Este es de otra empresa. Algo parecido: cuenta las lesiones para ARIA-H y también las mide para ARIA-E e indica el grado y el cambio a lo largo del tiempo. Un pequeño estudio demostró una mejora significativa en la detección de ARIA y la evaluación de la gravedad cuando se utilizan estas herramientas cuantitativas de IA. Ahora, consideraciones futuras. De nuevo, esperamos que la FDA apruebe muy pronto el donanemab. Y también hay que pensar en nuevas fórmulas. Las fórmulas subcutáneas del lecanemab están en fase de ensayo. Los resultados se presentaron en el CTAD el mes pasado y evitarán la necesidad de infusiones bimensuales, además de eliminar el riesgo de reacción a la infusión. De hecho, la eliminación de la placa beta amiloide fue un 14 % mayor en la inyección subcutánea que en la intravenosa a los seis meses, y la exposición en la sangre en estado estacionario fue mejor. Ahora cederé la palabra a la Dra. Benzinger, quien profundizará en ARIA.

- Muy bien, muchas gracias. Me alegro mucho de verlos a todos hoy aquí. Esperamos ofrecerles algunos casos

desafiantes a medida que avancemos. Solo para refrescarlo de nuevo, este es solo un ejemplo de un curso temporal típico de ARIA. Y ese paciente tuvo un examen basal normal. Esperamos que la ARIA-E se desarrolle con el tiempo y luego se resuelva. Pero la ARIA-H, en la que se desarrollan microhemorragias, permanecerá y persistirá en los hallazgos futuros. ¿Cuáles son los síntomas de la ARIA? Bueno, dolor de cabeza, confusión, mareos, náuseas, vómitos, etc. La mayoría de ustedes son radiólogos como yo y trabajan en el mundo real. Tenemos pacientes que vienen de urgencias y de la clínica, y estas son indicaciones muy comunes actualmente para un TAC craneal o una IRM cerebral. Hay mucho solapamiento con otras afecciones, sobre todo el ictus isquémico agudo, la infección o incluso la encefalopatía posterior reversible, o PRES. Así que debemos, y ya lo hacemos, al pensar en todas esas otras cosas, necesitamos añadir ARIA a esa mentalidad mientras llegan. Y en particular, debido a la forma en que las hemorragias forman parte de la ARIA, debemos ser más conscientes, sobre todo en el ámbito del ictus, de la posibilidad de que se produzcan hemorragias. Aquí tienen un caso. Se trata de un paciente de 72 años que estaba recibiendo una de estas terapias y se presentó para un seguimiento asintomático. Recuerden que se les programan cuatro o cinco resonancias para antes de recibir la siguiente dosis. Y aquí está nuestra IRM. Y se puede ver, y mostraré lo que hay de nuevo, esta hiperintensidad FLAIR es nueva. Esta microhemorragia es nueva. Y esta es nuestra gammagrafía de difusión. Está en tratamiento y no conocíamos otras causas. Este es otro ejemplo de una ARIA leve clásica. Puede verse que en la cuadrícula se puntúan por separado. Esta persona tiene una ARIA-E leve y una ARIA-H leve por microhemorragias. Si también tuviese siderosis, como decía la Dra. Bash, también tendría una ARIA-H leve en categoría de siderosis. Bien, aquí tienen otro caso. Persona de 73 años,

también en terapia, acude a urgencias con confusión creciente y le piden una IRM cerebral. La primera pregunta que hay que plantearse es: ¿qué tipo de protocolo llevas a cabo? Algunos tenemos varios tipos de IRM cerebrales que pueden hacerse en urgencias. Lo que quería recordarles es que tenemos un buen documento de consenso que salió de la ASNR el año pasado sobre el tipo de protocolo. Y si revisan lo que se exige, es bastante sencillo. No hay que tener alta resolución, se necesita tener FLAIR, se necesita tener algo para buscar sangre y se necesita difusión. Este será el protocolo estándar de ictus en urgencias. Si alguien viene con síntomas, no hay por qué esperar a ponerles en un protocolo 3D de una hora de duración. Pueden tratarse como a cualquier otro paciente con ictus agudo y buscar estos hallazgos clave. Bien, aquí viene un paciente y le hacemos esta IRM cerebral. Vemos que hay una zona de edema de más de cinco cm. Hay alguna hemorragia asociada. Pero ahora también tenemos un hallazgo en nuestra gammagrafía de difusión. Así que la pregunta es: ¿qué es esto? Y, afortunadamente, la mayoría de nosotros reconocemos esto como un infarto. En realidad, sería muy atípico que la ARIA se presente con un gran infarto territorial como ese, con difusión restringida. Bien, aquí tienen dos casos, ambos se presentan en urgencias con cefaleas. Se ve que están recibiendo un tratamiento antiamiloides. ¿Cuál de los pacientes tiene ARIA? Algunos dijeron que uno, otros que los dos. Y la verdad es que ambos eran casos de ARIA. Es para darnos más ejemplos, porque son casos que vemos y que veremos todo el tiempo. Aquí tenemos otro paciente que presenta confusión y debilidad. Y aquí están los hallazgos en este caso. Muy bien, seguimos teniendo FLAIR. Podemos ver muchos hallazgos en la susceptibilidad. Parece siderosis. Y en la difusión, tenemos una señal extraña alrededor de esa sangre. Quizá sea un artefacto de los hemoderivados. Pero también hay otra zona que

también tiene difusión restringida. Esto fue infarto con conversión hemorrágica. Muy bien, aquí hay otro. Tiene confusión, cefalea e hipertensión. Tenemos los hallazgos bilaterales en FLAIR. No hay hemorragia ni difusión restringida. Les daré un segundo. La pregunta es: ¿qué es esto? ¿Es ARIA otra vez? ¿Son infartos? ¿Es metástasis, infección, PRES, no están seguros? Sí, la mayoría lo identificaron con precisión. Ahora, obviamente podría haber sido ARIA, así que debe recurrirse a otros hallazgos, como el hecho de que fuera bilateral, que fuera hipertenso. Y cuando trataron la hipertensión, los hallazgos se resolvieron muy rápidamente y en un curso temporal más rápido de lo que cabría esperar para la ARIA. Pero, obviamente, habrá mucha coincidencia en las presentaciones, así como en los hallazgos de imagen de estos pacientes a medida que vayan apareciendo. Muy bien, aquí tienen otro caso, 83 años, confusión y cefalea. Les daré un segundo para que lo vean. Definitivamente tenemos una gran zona de edema de más de cinco cm. Tenemos múltiples áreas de hemorragia y siderosis en ambos hemisferios. Y tenemos un patrón muy extraño de restricción de la difusión que es casi más sulcal que cortical. ¿Y qué es esto? Bueno, la mayoría opinó que es ARIA. Por supuesto, eso sería algo que tendrían en su diferencial. Pero yo diría que si te quitas el sombrero y piensas en ello como si fuera un paciente normal de urgencias, no todo lo que llegue será ARIA. Y estos pacientes también se presentarán con otras cosas. En este caso, las pistas son que normalmente aparecerá la siderosis de forma aguda que coocurre con el edema. Y el hecho de que haya una nueva siderosis en una zona en la que no estamos viendo algo que llamaríamos ARIA-E, es una señal de alarma. Lo segundo es, de nuevo, que la restricción de difusión es muy atípica en la ARIA. Y en este caso, sé que no puedes desplazarte, pero cuando notas que ni siquiera está en la corteza, que es restricción de la difusión en los

surcos, eso te ayuda a saber que en realidad era un caso de meningitis. Además de la ARIA, se deben tener en cuenta los casos cotidianos que vemos. Bien, llega otro caso con una convulsión. ¿Qué piensan de este? Tiene una pequeña zona nueva en FLAIR que presenta una hemorragia, pero también está realizada tras el contraste. En este caso, se trata de una nueva presentación de cáncer de pulmón y enfermedad metastásica. Son todas estas cosas que vemos en la vida real y que veremos a medida que vayan llegando los pacientes. En realidad no sabemos mucho sobre cómo se vería la ARIA con realce de contraste. Los ensayos clínicos que se diseñaron fueron sin contraste. Así que eso es algo a lo que todos contribuirán y que observarán a medida que vayan apareciendo estos casos. La gran pregunta que nos hacen a menudo es: ¿deberían utilizar contraste en estos protocolos? La recomendación de la ASNR, y lo que hacemos en Wash-U, es realizar un examen sin contraste si son asintomáticos, pero si llegan con síntomas, los tratamos igual que a cualquier otro paciente con síntomas que llega a urgencias, que sería el protocolo cerebral general, el protocolo de ictus con y sin contraste. Y eso es para ayudarnos a detectar esas otras cosas que podrían estar en el diagnóstico diferencial. Bien, otra pregunta habitual es: ¿podemos diferenciar entre ARIA y una hemorragia subaracnoidea pura que quizá no esté relacionada con estos fármacos? Y la respuesta es, por imagen, probablemente no. Si tienes ARIA-E y H junto con siderosis, se verá como una hemorragia subaracnoidea. Pero pueden obtenerse algunas pistas de ello, obviamente de la presentación, la localización de la hemorragia, si se presentan con un dolor de cabeza repentino, los síntomas, y otras cosas a pensar. Y por último, para resumir, algunas pistas para el diagnóstico diferencial. ARIA frente a la difusión del infarto es tu secuencia clave. La ARIA, como edema puro frente a hemorragia subaracnoidea en FLAIR,

algunas de estas otras secuencias de susceptibilidad pueden ayudar, al igual que un TAC craneal. ARIA frente a meningitis, otras cosas por el estilo. De nuevo, serán algunas localizaciones no coincidentes donde quizá se vea hemorragia o restricción de la difusión en zonas que no tienen ARIA-E. Y por último, frente al PRES. Lo principal es la simetría. Es más probable que la ARIA sea asimétrica. Ambas podrían ser posteriores, pero lo otro es simplemente la respuesta al tratamiento, por lo que la respuesta al tratamiento es diferente. Tratando la hipertensión, tratando la causa subyacente, el PRES se resolverá muy rápidamente. Rápidamente, algunos escollos a tener en cuenta. Y todo esto procede del libro blanco de la ASNR. Pueden consultarlo con más detalle. Pero de nuevo, pensar en cosas como: ¿cambiamos de escáner? Pasar de un proveedor a otro puede ser un verdadero problema. Necesitamos desarrollar protocolos estandarizados para minimizar ello. Además, los artefactos como los audífonos, el oxígeno suplementario, los artefactos del movimiento, los artefactos de la codificación de fase, todas las cosas en las que pensamos todo el tiempo en nuestra práctica diaria, tendremos que pensar mucho en ellas cuando empecemos a ver a más de estos pacientes en terapia. Y por último, algo que hemos descubierto rápidamente es que, a medida que los pacientes se mueven por el sistema y se someten a distintos escáneres o protocolos, puede resultar difícil contar las microhemorragias, como "espera, ¿esa fue la número ocho o la número nueve? ¿Fue la que vieron antes o no?". Por eso les animamos a que, si están en un sistema en el que pueden marcar las cosas en sus paquetes, lo hagan para sus colegas y las personas que vengan después de ustedes, marcándolas y numerándolas para facilitar un poco el seguimiento. Y por último, probablemente el mensaje más importante que puedo darles, y el Dr. Brewer hablará más de ello, es la comunicación. Descubrir la

ARIA cambia el tratamiento de estos pacientes. Así que debemos informarles siempre que veamos algo que nos parezca una nueva ARIA. Ahora, si es leve, normalmente pueden seguir dosificando según las etiquetas, pero seguimos recomendando que al menos una secretaria llame a una enfermera y que haya algún tipo de comunicación. Muchas veces les hacen la IRM el día antes de la infusión. Y si el médico no lee el resultado hasta dos días después, es demasiado tarde. Pero definitivamente, si es moderada o grave, la recomendación es que deben mantener la dosis. Y deben asegurarse de hacerles llegar el resultado y comunicárselo. Y recomendamos una conversación de médico a médico. Y de nuevo, las funciones ARIA. Creo que a los radiólogos se les dará muy bien reconocerlas. Son cosas que vemos todos los días. Pero su notificación puede ser complicada. Por eso, será muy útil disponer de plantillas que ayuden a informar de forma coherente y recordarlas en el diagnóstico diferencial, sobre todo para los pacientes con ictus en urgencias. Muy bien, le cedo la palabra al Dr. Brewer. Gracias.

- Muchísimas gracias. Estupendo. Es asombroso ver las habilidades que se están distribuyendo ahora, porque esto es totalmente nuevo para todos nosotros, incluso para nosotros en el lado de la neurología. Ahora hablaré un poco sobre nuestra comunicación entre especialidades, que se verá reforzada en este estado en el que realmente estamos intentando ser lo más cautelosos posible con estos nuevos medicamentos que, como pueden ver, están causando cierto edema cerebral y hemorragias. ¿Han experimentado retos en radiología, neurología, comunicación, en relación con la obtención de imágenes de pacientes con deterioro cognitivo? Les he lanzado algo fácil. Seguro que hay retos. Les enviamos pacientes que son muy difíciles de escanear, a veces con un deterioro muy grave. No pueden quedarse

quietos. Y aquí habrá mucha discusión, porque cuando interactuemos, deberemos saber que este individuo tendrá que estar dispuesto y ser elegible para recibir múltiples IRM. Y especialmente con el tipo de problemas de seguridad que se están produciendo, debemos tener una lectura muy precisa, porque seguimos prescribiendo un fármaco que puede tener importantes efectos adversos. Así que es útil tener una comunicación bidireccional. Y diré que muchas veces los neurólogos, al menos en nuestra consulta, queremos incluso revisar las imágenes junto a ustedes y entenderlas, porque todos estamos aprendiendo esto mientras avanzamos. Factores de exclusión. Como han oído, no se puede tener una hemorragia subaracnoidea aguda o un infarto, una enfermedad vascular cerebral coexistente extensa o un riesgo de ARIA-H excesivo, como se acaba de comentar, y una masa intraparenquimatosa o una lesión inflamatoria en esa exploración basal que dirá que no vamos a poder administrar esta medicación. Y estamos, de nuevo, incluso en este momento, interpretando la etiqueta e intentando trabajar con otros médicos en ejercicio para entender cómo vamos a desplegar esto y a quién nos dirigimos. Casi como una junta de tumores, interactuando juntos para decir, "oye, ¿crees que esta persona está bien para iniciar este viaje "de dosis múltiples, a veces con una frecuencia "de cada dos semanas en el centro de infusión?". Es un gran compromiso el que estamos dando a este paciente cuando decidimos administrarle el fármaco. Así que hay una mayor necesidad de coordinación y comunicación entre especialidades. Tenemos que decir, "oye, "esto será "sobre instaurar una nueva terapia dirigida al amiloide. "Así que tienes que saber "que estaremos bastante ansiosos al respecto". Así que creo que la sobrecomunicación estará bien. No creo que vayamos a decir nunca, "¿por qué llamaste para esto?". Porque ahora mismo somos muy sensibles sobre lo que hacemos al continuar con el

fármaco en estos pacientes. Cada paciente es un compromiso a largo plazo. Los pacientes también tienen discapacidad. Así que es de esperar que en la fase inicial, eso forme parte de los criterios. No administramos este fármaco a pacientes en fase avanzada. No forma parte del cumplimiento de los criterios de uso adecuado ni de la etiqueta. Pero incluso en esa fase, podemos tener problemas de cumplimiento e imágenes degradadas por el movimiento. La precisión va a ser crítica. Así que lo que se pueda hacer. Gracias por venir a un CME de este tipo para aprender todo lo que puedan, porque esa asociación va a depender de este tipo de conocimientos, de interpretaciones. Esta atención a los escáneres y protocolos es importante. Sé que solo en el sentido práctico de remitir a los pacientes a los distintos escáneres, 1,5 versus 3 Tesla, imágenes ponderadas por susceptibilidad frente a otro tipo de herramientas de detección de microhemorragias, van a variar la sensibilidad. Así que tendremos que confiar en ustedes y en su comprensión de sus propios aparatos para decir: "¿Dónde crees que se sitúa esto "en términos de leve, moderado, grave?". Y de nuevo, estamos justo al principio de esta fase, así que estamos aprendiendo sobre la marcha. Esto es más o menos de lo que acabamos de hablar. Es solo un repaso a la gravedad de la ARIA, y hablaré de por qué es importante para nosotros desde el punto de vista de la prescripción, porque influye en si continuamos o suspendemos la dosis. Nos fijamos en los síntomas clínicos. La mayoría serán asintomáticos, algunos serán leves, un pequeño dolor de cabeza o cosas que quizá la persona ya tenía incluso antes de empezar a tomar el fármaco. Pero aun así necesitamos hacerles una IRM cuando tengan ese nuevo dolor de cabeza mientras estén tomando este fármaco. Y grave sería algo como una convulsión o algo que les lleve al hospital. Y eso sí probablemente nos lleve a pausar la dosificación sea como sea. En la fase moderada y grave de la ARIA-E, normal-

mente suspenderemos la dosificación y permitiremos que con suerte la ARIA-E se resuelva y luego seguiremos adelante. Pero en ARIA-H, de nuevo, aunque hay cierta variabilidad en el etiquetado de la FDA sobre que no tienes que suspender e interrumpir permanentemente la dosificación, creo que en esta fase, en la que estamos muy atentos a nuestro juramento hipocrático y a no causar daños, probablemente seremos bastante conservadores y probablemente nos contendremos en eso y tendremos una discusión realmente seria con nuestros pacientes y sus familias sobre si el riesgo-beneficio justificaría continuar con la dosificación. Así pues, en este caso, un paciente de 81 años con ARIA-E leve asintomática se ve con el neurólogo. ¿Cuál de las siguientes opciones se recomienda en relación con el uso continuado de la terapia dirigida contra el amiloide? Como pueden ver, ¿sería continuar con la dosificación, suspenderla, interrumpirla permanentemente o no sé? Y nuestra respuesta es, sí, algunos dicen que se continúe la dosificación, y otros que se suspenda, y esa será una decisión médica. Pero técnicamente, se podría continuar en este caso, porque es una ARIA leve, una única zona de ARIA, así que podría continuarse la dosificación, pero creo que se debería tener una conversación con esa familia. Aquí hay una persona de 76 años con ARIA-E asintomática moderada. ¿Qué es lo siguiente en este caso? Ahora ya hay más zonas de nueva ARIA. En este caso, es moderada. Y por tanto, habría que hacer una pausa. Y en la mayoría de los casos, esto se resolverá. Y luego se puede continuar igual que en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo. Se presentaría toda esa información al paciente y la familia, y puede que aún así decidan: "Eh, "esto me está asustando un poco. "Tengo un edema cerebral". Pero se habla de ello. He aquí el caso de un individuo. Este es el mismo caso, moderado, y uno suspendería en ese momento y esperaría la resolución. Y aquí hay uno con ARIA-H, que donde deberíamos

pausar, porque algunos casos que hemos visto en la literatura son hemorragias graves que pueden ocurrir con estos fármacos. En este caso, vemos una siderosis superficial. Es una zona única. Veamos si les hemos dado algunas respuestas. En este caso, también se tiene una en el otro lado. Así que no es solo en el lado derecho del cerebro, sino también en el izquierdo. Así que se trataba de dos zonas focales y moderadas. Y la sugerencia es suspender la dosis en este caso. Y este caso es interesante. Ya hemos hablado de este, porque nos da bastante que pensar. Pero técnicamente, este aún está dentro de la fase leve. Tiene siderosis superficial en una zona y menos de cuatro microhemorragias en otra, ambas dentro del rango leve, y se podría seguir dosificando en este caso, aunque creo que en la práctica médica seríamos bastante cautos al respecto. Estas son las consideraciones clave. Estandarizar, cuando sea posible, a través de los puntos temporales. Será muy útil para nosotros familiarizarnos con lo que sienten ustedes en cuanto a su comodidad al leer esto a través de escáneres, a través de nuestros socios, a través de toda su práctica, quién podría ser nuestro mejor socio para interactuar en estos casos difíciles. La estandarización de los informes será muy útil, y las herramientas de automatización creo que serán muy útiles, aunque ya vieron lo que informó la Dra. Benzinger. Muchas de estas cosas estarán en la zona gris, así que es de esperar que sean muy sensibles y utilicen su experiencia para sobreinterpretarlas y decir: "Bueno, creo que esto es en realidad otra cosa". Así que creo que el diagnóstico por imagen puede ayudar a medir la progresión de la enfermedad. Así pues, sabemos que estos pacientes siguen declinando hacia la demencia grave independientemente de que se elimine el amiloide, salvo que en algunos casos vemos algunas cosas diferentes en la enfermedad de Alzheimer pura, pero lo normal es que estos individuos tengan más de una proteinopatía en el

cerebro. En realidad, estamos descubriendo que a medida que las personas envejecen, no solo vemos amiloide y tau, sino también TDP-43 y otras características. Así que va a ser una oportunidad interesante seguir radiográficamente este declive longitudinal a medida que se elimine el amiloide del cerebro de la persona. Creo que estas herramientas cuantitativas serán muy poderosas, porque ya no tendremos amiloide como marcador. Lo habremos eliminado. Estos fármacos convierten las exploraciones positivas de amiloide en exploraciones negativas de amiloide. Y en el campo de la investigación estamos ansiosos porque, bueno, ahora hemos perdido ese marcador tan potente. Ahora tenemos un amiloide negativo que sabemos que empezó siendo un paciente de Alzheimer. Todavía se les considera pacientes de Alzheimer. Probablemente sigan teniendo tau en el cerebro. Busquemos otros marcadores para poder seguir midiendo con biomarcadores. Y creo que la tasa de atrofia va a ser más relevante. El registro de estudios cruzados resistentes al movimiento y al posicionamiento será muy potente para ver dónde se producen estos cambios. Y, lo que es muy interesante, ¿existen nuevas herramientas o técnicas basadas en la difusión que puedan predecir quién corre más riesgo incluso antes de que aparezcan este tipo de señales? ¿Hay algún tipo de fuga adicional en el vaso? ¿Existe algún tipo de técnica de difusión del agua que pueda indicarnos que esta persona tiene un riesgo mayor? Porque ahora mismo, algo que estamos haciendo, y acabo de tener una paciente en la VA muy interesada en el fármaco, muy instruida y que conocía todos los riesgos y beneficios y que quería seguir adelante, resultó ser homocigoto $\epsilon 4$. En la VA, eso es un paro total. Así que estaba realmente desolada. Básicamente, ahora no tiene nada a lo que recurrir. Y nos encantaría poder decir: "Bueno, eres doble $\epsilon 4$," pero hemos hecho algunas mediciones "y quizá esto sea menos arriesgado que el

otro doble $\epsilon 4$ ". Esa es una esperanza en el horizonte. Sé que es un futuro difícil, así que hablemos de ello. Hay algo muy importante que vamos a discutir aquí. A muchos de nuestros médicos de urgencias les aterroriza el hecho de tener que realizar una exploración con IRM a cualquier paciente con cefalea que ingrese. Esta persona tiene o ha tenido dolores de cabeza, pero ahora tiene un dolor de cabeza en la TCA. Así que habrá que explorarlos, creemos, y la confusión y los mareos en un paciente con deterioro cognitivo diagnosticado son muy comunes. Hay que explorarlos con IRM porque es la única forma que tenemos de detectarlo ahora mismo. Y el riesgo-beneficio de los anticoagulantes, creo que es algo que podemos plantear en la sesión de debate. Creo que este aumento de la afluencia de pacientes será algo importante. Vi muchas cabezas asintiendo en cuanto al volumen y los retos para hacer IRM regulares y puntuales, pero es una oportunidad potencial para seguir en camino, pero eso puede ser difícil entre escáneres y proveedores. Mejor comprensión del riesgo de ARIA en todas las poblaciones. Y son realmente emocionantes algunos de estos nuevos ensayos que toman pacientes en las fases más tempranas de la enfermedad, incluidas las fases asintomáticas y quizá en esa fase de la enfermedad en la que no hay tanta acumulación en los vasos de estas proteínas malas, puede que se tenga un mejor perfil de seguridad y un mejor perfil de eficacia. Son tiempos muy emocionantes. El panorama dinámico de la AD está cambiando nuestro sistema sanitario, y creo que ya estamos empezando a verlo. Los neuroradiólogos desempeñarán un rol absolutamente clave en la toma de decisiones. Será necesaria una gran colaboración, aún más estrecha que la que hemos tenido en el pasado. Los centros de diagnóstico por imagen necesitarán la capacidad y la agilidad para adaptarse al aumento del volumen de escaneos. Y es un momento emocionante y crucial en la historia de la

neurorradiología. Así que gracias por su atención. Veamos qué tipo de preguntas tenemos. Quiero agradecerles su atención y su tiempo. Y voy a pasar a... Sí, quizá podamos contestar. Adelante con una.

- [Miembro del público] Cuando empezamos a examinar para ARIA, hicieron los criterios iniciales en escáneres GRE.
- Sí.
- [Miembro del público] Y hoy mencionaron tanto el GRE como el SWI, que es más sensible. ¿Cómo han adecuado su clasificación ahora que la mayoría de la gente utiliza SWI? De hecho, he tenido que hacer ambas cosas solo para asegurarme de utilizar la nomenclatura de calificación estándar, en lugar del SWI, que es más sensible. Tengo mucha curiosidad al respecto.
- Quizá podría empezar, y me gustaría escuchar la opinión de la Dra. Benzinger sobre esta pregunta. Es una pregunta excelente. Cada empresa de diagnóstico por imagen maneja esto de forma diferente. Es muy importante hablar de ello internamente y llegar a un protocolo estandarizado. Yo trabajo para RadNet, que es la mayor empresa de diagnóstico por imagen ambulatorio más grande de EE. UU. Tenemos unos 357 centros de diagnóstico por imagen. Obviamente, debemos estar estandarizados, de lo contrario veremos SWI aquí y GRE allá en nuestros distintos escáneres. Así que hemos desarrollado protocolos particulares de diagnóstico por imagen de la demencia. De hecho, hemos cambiado el nombre de nuestras órdenes para que el neurorradiólogo sepa si el paciente está en tratamiento o no. Y nuestro protocolo estándar de demencia será un estudio cerebral rutinario y el GRE será una secuencia obligatoria. Utilizaremos el GRE para la clasificación ARIA. Ahora bien, muchos centros hacen

SWI, y pueden seguir haciéndolo. Y si hacen SWI, deben añadir el GRE para que la evaluación ARIA se pueda hacer en el GRE. Y verán que la Dra. Benzinger tal vez un enfoque muy diferente, pero nosotros estamos haciendo eso y estamos haciendo capacitación interna para nuestros neurorradiólogos. Estoy organizando un webinar para la capacitación en ARIA, algo parecido a lo que hicimos aquí. Todos nuestros neurorradiólogos deberán realizarla. Recibirán una especie de certificado y ninguno de nuestros neurorradiólogos leerá los casos hasta que hayan recibido la formación ARIA. Así es como estamos manejando nuestros protocolos. Será un estudio cerebral rutinario, pero todos serán cuantificables, es decir, 3D T1, de modo que si queremos utilizar una herramienta de cribado ARIA automatizada, siempre podremos hacerlo si así lo desea el remitente. Pero será un estudio cerebral rutinario, el GRE obligatorio, y el SWI opcional. ¿Dra. Benzinger?

- Esa fue una pregunta importante que se planteó al grupo de estudio de la ASNR. Y un reto que se planteó en nuestra reunión anual la primavera pasada fue: ¿cómo vamos a abordarlo? Y el grupo de estudio ha estado trabajando en ello a lo largo de este año en estrecha colaboración con Siemens, GE y Philips. Y de hecho, acabamos de publicar los protocolos de Siemens. Si entran en el sitio web de Siemens, hay una sección en la que pueden descargarse los protocolos. Verán los protocolos recomendados por la ASNR. Lo que contienen son los protocolos estandarizados de FLAIR, difusión y GRE. Si ejecutan eso con el SWI en un escáner de 1,5 T, son unos ocho minutos, y eso incluso en el Espree y el Avanto, es decir, escáneres más antiguos. Y hemos trabajado muy duro con los proveedores. Como dije, ya lo hemos publicado. Es para intentar ofrecer algo que, si todo el mundo emplea lo mismo, ayudará a la hora de saltar de un lado a otro. La segunda parte de la pregunta es: ¿deberían utilizar

SWI, GRE o ambos? Mi recomendación personal es que ahora que hemos hecho algo así de rápido y fácil en ocho minutos incluyendo ambos, hagan los dos, porque eso ayudará en la identificación. Como radiólogo, nunca se está mirando solo una secuencia, ¿verdad? Aunque veas una hemorragia en un SWI, estás mirando el MP RAGE, estás mirando el T2, estás mirando todo el examen para intentar decidir cuál es el verdadero hallazgo. Y la recomendación que hacemos desde el grupo de estudio de la ASNR es que informes de lo que crees que es la verdad. No digas: "Veo cinco en el SWI pero solo cuatro en el GRE, "así que diré que son cuatro". No, decimos: "Si crees que hay cinco, di cinco".

- Estupendo. Desde la perspectiva de un neurólogo, solo haré un comentario. Queremos la mayor sensibilidad posible. Tomaremos esa decisión. Probablemente seremos muy cautelosos en estas primeras fases. Así que cuando hagan una imagen ponderada de susceptibilidad y vean un montón de microhemorragias, aunque en el GRE estándar no sea excluyente, probablemente querremos esa información. Y eso saca a relucir ese concepto que creo que íbamos a plantear, y todos hemos oído hablar de este caso sobre lo que podría haber sido un ARIA, o incluso podría haber sido un ictus agudo, llegó y se sometió al protocolo de ictus agudo, recibió tPA y tuvo una hemorragia mortal. Dra. Benzinger, creo que lo ha analizado detenidamente y es una de las cosas que más nos preocupan. Y los médicos de urgencias también están algo asustados al respecto, porque su protocolo no está preparado para incluir esa evaluación por IRM antes de administrar el tPA. ¿Qué opina al respecto?
- Quería hablar un poco sobre ese flujo de trabajo en urgencias. Y tengo varios casos que debería poner en la charla la próxima vez, de pacientes que llegan a urgencias y les hacen el TAC craneal. ¿Y qué aspecto tiene la ARIA en el TAC craneal frente a

la IRM cerebral? Según mi experiencia, una ARIA-E moderada aparece en el TAC craneal como un edema. Como radiólogo, si estás leyendo ese protocolo de ictus agudo y ya ves edema, aunque no sepas que está tomando la medicación es de esperar que no les pongas un trombolítico porque eso habría impedido recibir el tratamiento basándote solo en el TAC. Pero también estamos luchando mucho para tratar de averiguar cómo los triamos para llevarlos a una IRM, y no solo en nuestro hospital principal. Estos pacientes reciben infusiones con frecuencia. Algunos lo hacen cada dos semanas. Y por eso quieren ser tratados cerca de casa y van a hospitales más pequeños de la comunidad donde puede que no tengan cobertura IRM 24/7 o puede que no tengan un escáner de 3T. Y estas son cosas para las que no tengo una buena respuesta. Pero quiero que los radiólogos sean conscientes de ello y piensen en ello cuando empiecen a tratar a estos pacientes en sus redes.

- Dra. Bash, sí.
- Iba a decir, a modo de resumen, que creo que probablemente el punto más importante es la coherencia. Tanto si eliges SWI como si eliges GRE, sé coherente, porque no puedes comparar un SWI en una visita con un GRE en la siguiente. Y de nuevo, podría suponer una gran diferencia en el tratamiento, en el que podrías estar llamando a algo ARIA-H, pero en realidad podría haber sido estable, pero acabas de leer el primero como un GRE y el segundo como un SWI. Así que creo que el diálogo interno es muy importante. Elabora un protocolo coherente para tu empresa de diagnóstico por imagen y cíñete a él, de modo que la ARIA-H se lea siempre a partir de una u otra cada vez.
- Y para añadir un comentario a esto, tenemos más de 40 pacientes en tratamiento ahora mismo en Wash-U BJC. En los cinco primeros casos localizamos ARIA, y puedo

decir que en realidad fue porque tenían un escáner de base que no coincidía. Así que todos tenían un escáner de base fuera de la red en algún lugar de la comunidad donde aún no establecíamos un protocolo estandarizado. Puede que tuvieran un protocolo hipofisario o un protocolo IAC, o incluso un protocolo general comunitario coronal T2-estrella y no pudimos ver los resultados. La primera vez que vinieron para esa exploración de control, debimos decir, "es nuevo, así que debemos llamarlo ARIA". Luego, con el tiempo, vimos que no les ocurría nada más. Nunca tuvieron síntomas. Y decidimos, bueno, probablemente en retrospectiva, era solo que su escáner de base era de hace demasiado tiempo o no tenía el protocolo adecuado. Por suerte, ahora todos los neurólogos de mi consulta están muy sensibilizados y vuelven a pedir la exploración de referencia aunque se la hayan hecho en otro lugar hace seis meses.

- Creo que es lo más sensato, porque, de nuevo, la etiqueta solía decir en el plazo de un año, y un año realmente no es útil. Es decir, reciente, y no especificaban lo de reciente en la etiqueta, pero creo que tiene que ser en el plazo de un mes, de lo contrario no se puede comparar. Y de nuevo, acabarás incluyendo a ARIA si no tienes algo muy reciente.
- Y creo que, de nuevo, desde la perspectiva del neurólogo, queremos tener a esa persona familiar en la que confiamos haciendo esa lectura de base porque es una discusión muy importante con nuestros pacientes. Hacemos lo mismo con los estudios de conducción nerviosa EMG. Muchos llegan de fuera. Decimos: "¿Sabes qué? "Quiero que esto lo haga mi socio de confianza". Y creo que haremos lo mismo en nuestros centros locales con nuestro radiólogo. Creo que esto nos ha ayudado a responder a una de las preguntas sobre las prácticas radiológicas hospitalarias frente a las ambulatorias.

No se trata solo del ictus agudo. A mis médicos de urgencias les preocupa mucho la embolia pulmonar, otra necesidad de anticoagulación, pero el paciente se está descompensando por alguna otra cosa que podría necesitar anticoagulación. Y realmente no lo sabemos. Aún no tenemos experiencia. Así que será un momento muy difícil. Pero hablamos con nuestros pacientes antes de empezar a tomar este fármaco, de que esencialmente será una contraindicación para recibir antitrombóticos. Si sufre un ictus, posiblemente no podamos ofrecerle ese tratamiento estándar. Puede que tengamos que optar por una recuperación embólica o cosas así, en lugar de un tPA IV. Y en muchos lugares no podrán hacerlo. Hay muchas cosas que entran en la primera discusión.

- Y otra cosa, Dr. Brewer, es que creo que también debe haber una iniciativa educativa para los neurólogos, porque no es una cuestión que forme parte del protocolo habitual del ictus. Así que los neurólogos deben empezar a preguntar a los pacientes si están en tratamiento antes de aplicar el tPA, porque de lo contrario podrían acabar provocando una hemorragia masiva. Ese es otro componente de la vía educativa.
- Hablé de ello con la Dra. Benzinger. Su consulta está repartiendo una tarjetita. Hemos hablado de pulseras de alerta médica o algo así, porque a veces estos pacientes llegan afásicos, y simplemente no podrás preguntarles si toman este medicamento o no, y será un momento difícil. Aquí hay un par de preguntas. ¿Se espera que los radiólogos hagan estas recomendaciones sobre el manejo terapéutico basándose en la gravedad de la ARIA? Lo que quiero decir es que es útil que tengamos ese socio experto y formado para hacer estos hallazgos, pero probablemente corresponda al médico prescriptor tomar la decisión final. Así que depende de nosotros. Es nuestra licencia médica, no la

de ustedes. Pero ayúdenos haciendo las lecturas más precisas posibles.

- Si puedo añadir un comentario al respecto.
- Claro, adelante.
- Y es que para los que ejerzan tanto en el centro académico como en los satélites, lo que veo es mucha variabilidad, igual que cuando tengo un paciente en el centro oncológico que ha visto al oncólogo. El oncólogo ya sabe cómo va a tratarlos, pero cuando es en ese centro satélite, el radiólogo tiene que hacer mucho más. Tengo un paciente del suroeste de Illinois que está siendo atendido por un neurólogo privado de allí y que ha desarrollado ARIA-E y H graves. Y puedo decir que cada vez que le hacen un escáner, tengo una llamada de 15 minutos con ese neurólogo explicándole los hallazgos. Y él me pregunta: "Bueno, ¿qué harían en el centro?". Porque muchas veces la radiología está al servicio de una comunidad mayor. Y por eso es muy importante estar informado al respecto. Es difícil tener memorizado ese sistema de clasificación. No recomiendo intentar memorizarlo, sino saber cómo identificarlo y cómo asegurarte de incluirlo en tu informe.
- Sí, y de alguna manera asociarnos y poder ayudar a educar al neurólogo del otro lado. Vamos a ser muy cautelosos en cuanto tengamos uno de esos casos. Y puede que digas: "No volveré a hacer esto". Es algo difícil cuando lo ves con ese paciente directamente y con sus familias y las repercusiones que tiene, aunque también retener el fármaco, como lo hablé con esa paciente de la VA, es una conversación difícil de tener. Realmente no tengo nada para ti debido a tu estado homocigoto. Pregunta. Con los cambios radiográficos ARIA de la IRM y un edema cerebral más preocupante que el observado en los pacientes

altamente seleccionados en los ensayos, ¿hasta qué punto están abiertos a tratar a pacientes que puedan estar un poco más o menos graves que los participantes en el estudio? Eso es lo que todos estamos intentando conseguir con estos medicamentos para comprender en qué punto nos sentimos más cómodos. Pero ahora mismo confiamos en los criterios de uso apropiado e intentamos mantenernos lo más cerca posible de los ensayos, porque ahí es donde están los datos publicados. Esto es lo que pienso. ¿Alguna otra idea?

- Supongo que otra cosa sería que la mayoría de los ensayos no incluyeron a personas con marcapasos, por ejemplo, debido a la dificultad de obtener una IRM con un marcapasos para la investigación. Pero puedo decir que dos de nuestros primeros 40 pacientes tienen marcapasos, porque tenemos, si se trata de un dispositivo autorizado por la FDA, un flujo de trabajo para obtener esos escaneos. Y por eso los escaneamos ahora. Eso añade una capa de complejidad a: ¿en qué pensamos con las imágenes y cuáles serán los resultados?
- Es estupendo tener un socio así, dispuesto a asumirlo. Es una carga adicional, por supuesto. Poder contar con esa pieza. Así que si tu radiólogo y tu neurólogo trabajan juntos, puedes darte cuenta de que podrías aceptar a algunos de estos pacientes que, de otro modo, habrían quedado excluidos de los ensayos.
- Pero también añade un nivel de complejidad, porque la mayoría de los marcapasos son ahora compatibles con la IRM. Pero sigues teniendo que acudir a Medtronic para que te cambien la frecuencia cardíaca y te monitoricen a través de ella. Y al hacer ahora numerosas IRM, eso también es toda una logística para la programación.
- Por supuesto, sí.

- Una más y terminamos. Muchas gracias, adelante.
- [Miembro del público] Esta es mi pregunta sobre ARIA-E. Mencionaron que lo más probable es que se deba a la fuga sulcal de proteínas de los vasos, o incluso en el caso del edema de sustancia blanca. Y sin embargo, no creemos que realce porque nunca hicimos exploraciones realizadas durante los ensayos ARIA. ¿Pero cuál es el mecanismo del aumento del contraste? Es la fuga de los vasos, la unión ajustada. Así que en la ARIA aguda, la ARIA nueva, ¿hacemos esa suposición solo porque no la vimos, porque no dimos gad, o se basa en alguna fisiología?
- Es una gran pregunta. Y realmente no hay nada publicado al respecto. Puedo decirte que en nuestro hospital tuvimos una serie de pacientes con ARIA moderada y grave a los que sometimos a este flujo de trabajo

de poner contraste para la atención clínica posterior, y en ninguno de ellos apareció realce en esa corta serie. Pero no sabemos qué ocurrirá ahí fuera. Creo que también, por lo que estamos hablando de diferentes cuestiones que probablemente deban abordarse en la investigación en el futuro, una de ellas es, ¿cuáles son los resultados de la difusión? Otra es, creo, ¿qué aspecto tiene en la perfusión? Si medimos el FSC y el VSC, ¿qué obtendremos? Si los sometemos al protocolo de ictus hiperagudo y obtienen perfusión, ¿seremos capaces de detectar allí algunos hallazgos que sean diferentes de un realce franco del contraste? Probablemente, supongo.

- De acuerdo. Bien, gracias a todos por su atención y sus grandes preguntas, y estoy deseando trabajar con ustedes mientras trabajamos juntos en esto, en esta nueva era, en esta nueva y emocionante fase de la era del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Gracias por su colaboración.