

ORIGINAL

Efecto regional, de la edad y el sexo en la espectroscopia por resonancia magnética cerebral

J.M. García Santos^{a,*}, L.J. Fuentes^b, J.B. Vidal^c, M. Antequera^d, S. Torres Del Río^a, C. Antúñez^d y G. Ortega^c

^aÁrea de Neurorradiología Cabeza y Cuello, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^bDepartamento de Psicología, Facultad de Psicología, Murcia, España

^cUnidad de Control de Factores de Riesgo Vascular, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^dUnidad Regional de Demencias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 13 de diciembre de 2009; aceptado el 21 de abril de 2010

Disponible en Internet el 16 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Espectroscopia;
Resonancia magnética;
Cerebro;
Lóbulo temporal;
Lóbulo frontal;
Giro cingular;
Pecuña;
Edad;
Sexo;
Reproducibilidad de resultados

Resumen

Objetivo: Estudiar con espectroscopia univóxel por resonancia magnética (1,5 T) el efecto regional, de la edad y el sexo en las ratios metabólicas del lóbulo temporal medial, la región cerebral posteromedial (RPM) y el lóbulo frontal.

Material y métodos: Estudiamos 31 personas sanas mayores de 55 años (grupo 1) y 20 menores de 30 años (grupo 2) con espectroscopia univóxel en el lóbulo frontal izquierdo, el lóbulo temporal medial izquierdo y la RPM, especialmente afectadas por las enfermedades neurodegenerativas. Se calcularon las ratios NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/ml, Cho/Cr, y ml/Cr, de cada vóxel. En cada grupo se compararon regionalmente las ratios metabólicas, y se estudió la correlación ratio-edad dentro de sus rangos de edad. Finalmente, se analizaron las diferencias de las ratios metabólicas entre grupos y entre sexos.

Resultados: En el grupo 1, las ratios Cho/Cr frontal y NAA/ml temporal se correlacionaron negativamente con la edad. En el grupo 2, las correlaciones con la edad fueron negativas para las ratios temporales ml/Cr y NAA/Cho, y positiva para la NAA/ml temporal. En el lóbulo frontal y la RPM, las ratios NAA/Cr, NAA/Cho y NAA/ml fueron menores en el grupo 1 ($P \leq 0,003$). Las ratios Cho/Cr y ml/Cr nunca mostraron diferencias entre grupos. Los valores de las ratios difirieron regionalmente en todos los casos ($P < 0,001$). NAA/Cr y Cho/Cr en el lóbulo temporal medial fueron mayores en las mujeres ($P \leq 0,034$).

Conclusiones: Cuando se utilice la espectroscopia univóxel por resonancia magnética, en particular en las enfermedades neurodegenerativas, siempre deben considerarse las variaciones inducidas por la región, la edad y el sexo.

© 2009 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josem.garcia11@carm.es (J.M. García Santos).

KEYWORDS

Spectroscopy;
Magnetic Resonance;
Brain;
Temporal lobe;
Frontal lobe;
Cingulate gyrus;
Precuneus;
Age;
Sex;
Reproducibility of
results

Regional effects of age and sex in magnetic resonance spectroscopy**Abstract**

Objective: To determine the regional effects of age and sex on the metabolic ratios obtained in the medial temporal lobe, the posteromedial region, and the frontal lobe at 1.5 T single-voxel magnetic resonance spectroscopy.

Material and methods: We used single-voxel magnetic resonance spectroscopy to study the areas of the brain most affected in neurodegenerative disease (the left frontal lobe, the left medial temporal lobe, and the posteromedial region) in 31 healthy subjects older than 55 years of age (group 1) and in 20 healthy subjects under 30 years of age (group 2). We calculated the following ratios for each voxel: N-acetyl-aspartate/creatine-phosphocreatine (NAA/Cr), N-acetyl-aspartate/choline (NAA/Cho), N-acetyl-aspartate /myoinositol (NAA/ml), choline/creatine-phosphocreatine (Cho/Cr), and myoinositol (ml/Cr). We compared the metabolic ratios in each region in each group and the correlation between age and the ratios within age ranges. Finally, we analyzed the differences in the metabolic ratios between groups and between sexes.

Results: In group 1, we found negative correlations between age and Cho/Cr in the frontal region and NAA/ml in the temporal region. In group 2, we found negative correlations between age and ml/Cr and NAA/Cho in the temporal region as well as a positive correlation between age and NAA/ml in the temporal region. In the frontal lobe and the posteromedial region, NAA/Cr, NAA/Cho, and NAA/ml were lower in group 1 ($P \leq 0.003$). No differences between groups were seen in Cho/Cr or ml/Cr. The values of the ratios differed regionally in all cases ($P < 0.001$). In the temporal lobe, NAA/Cr and Cho/Cr were higher in women ($P \leq 0.034$).

Conclusions: When using single-voxel magnetic resonance spectroscopy, especially in patients with neurodegenerative disease, variations due to region, age, and sex should always be taken into account.

© 2009 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica que, cuantificando algunos metabolitos cerebrales de forma absoluta (concentraciones) o relativa (ratios), ha demostrado ser sensible a los cambios producidos por enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas^{1,2}. Estas enfermedades pueden afectar a pacientes en un amplio rango de edad, y manifiestan cambios en la conexión entre diferentes áreas cerebrales, incluyendo el hipocampo, el cíngulo posterior y la preuña^{3,4}. Pero la edad y la localización en el cerebro también condicionan diferencias metabólicas fisiológicas, que siguen siendo objeto de análisis⁵⁻⁸. Sin embargo, estos estudios suelen separarse de las condiciones clínicas habituales, en las que los sistemas de resonancia magnética y *software* convencionales proporcionan, en general, valores metabólicos relativos representados por las ratios entre sus picos espectrales. En un estudio previo investigamos las variaciones normales de la difusión del agua atribuidas a la edad y el sexo en un sistema convencional de resonancia magnética⁹, y nos parece importante hacerlo también con la ERM, como base para la interpretación de los cambios metabólicos en el ámbito clínico de las enfermedades neuropsiquiátricas.

Este estudio de ERM tiene como objetivos fundamentales analizar la influencia de la edad y el sexo en la cuantificación metabólica, y estudiar las diferencias entre áreas cerebrales afectadas por enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Todo ello con equipo convencional de resonancia magnética, en un entorno técnico estándar.

Material y métodos**Sujetos**

La muestra estuvo formada por 51 individuos seleccionados para conseguir 2 grupos de sujetos sanos claramente diferenciados por la edad. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Local y todos los participantes dieron su consentimiento informado.

Para formar el primero de los dos grupos (grupo 1) se partió de la muestra de voluntarios sanos mayores de 55 años de un estudio regional sobre el estado cognitivo de individuos hipertensos asintomáticos, utilizando un muestreo de conveniencia consecutivo. La secuencia se esquematiza en la [figura 1](#). Tal como describimos en una publicación anterior¹⁰, se escogieron 54 pacientes hipertensos sin síntomas o signos neurológicos; que no describían, ni ellos ni sus familiares, síntomas de deterioro cognitivo; y que no sufrían enfermedades intercurrentes. Además, de entre sus familiares normotensos, y cumpliendo los mismos criterios, se seleccionaron 20 sujetos para formar parte de un grupo control de individuos sanos. Ninguno de los 74 participantes cumplía criterios de demencia según el DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*)¹¹. Sin embargo, después de estudiar su estado cognitivo, por medio de la versión española validada del *Mini-Mental State Examination*, ajustada para la edad y el nivel de educación (a-MMSE)^{12,13}, y una batería completa de pruebas neuropsicológicas, se excluyó a 23 sujetos que

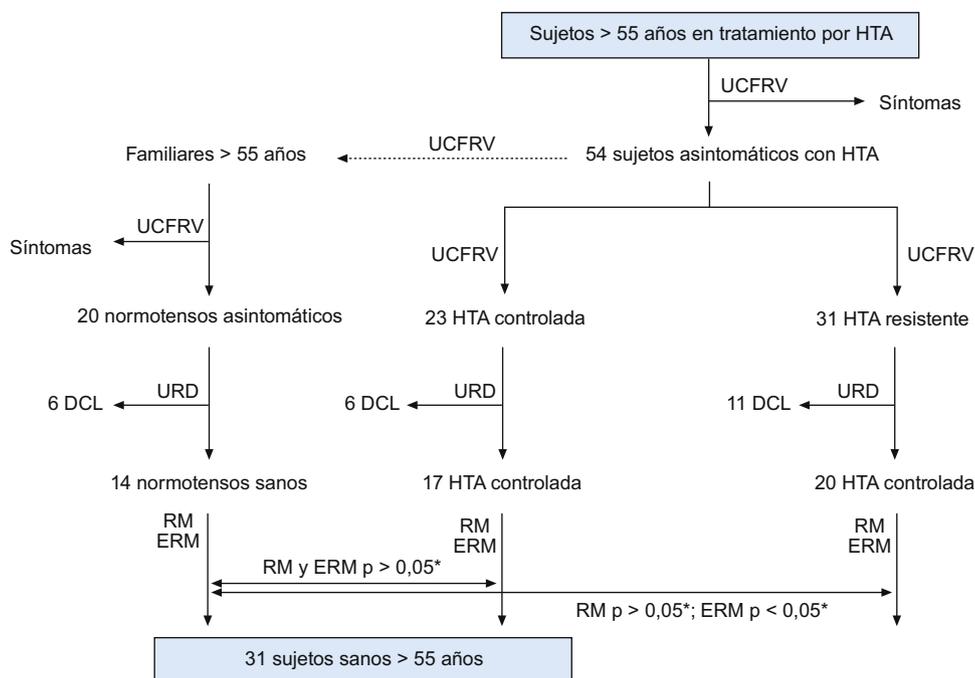


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los pacientes de la muestra. UCFRV: Unidad de Control de Factores de Riesgo Vascular; HTA: Hipertensión arterial; URD: Unidad Regional de Demencias; DCL: Deterioro cognitivo leve; RM: Resonancia Magnética; ERM: Espectroscopia por resonancia magnética. Los pacientes con hipertensión resistente fueron excluidos de la muestra por mostrar diferencias metabólicas (*) respecto al resto de sujetos mayores de 55 años en un estudio previo¹⁰.

cumplían criterios de deterioro cognitivo leve¹⁴, y que podía interferir en los valores de los ratios¹⁵. Además, y por el mismo motivo, también fueron excluidos otros 20 pacientes, hipertensos resistentes, que, en un estudio previo de nuestra muestra, presentaban diferencias metabólicas respecto a los sujetos normotensos o los hipertensos controlados¹⁰. La muestra final quedó constituida por 31 sujetos (19 mujeres y 12 hombres) de los que 17, aunque hipertensos, no eran diferentes demográfica, clínica, analítica o morfológicamente (imagen cerebral estructural) de los 14 normotensos¹⁰. La edad media y desviación estándar de los componentes de este grupo fue de $67,61 \pm 4,83$ años, con un rango de edad de 17 años (59–76 años). Todos ellos fueron sometidos a un estudio clínico y analítico exhaustivo, con el fin de descartar enfermedades metabólicas y psiquiátricas. Los grados de atrofia cortical global y de afectación isquémica cerebral se establecieron con las imágenes estructurales de RM, tal como se describe más adelante.

El segundo grupo de este estudio (grupo 2) estuvo formado por 20 sujetos jóvenes menores de 30 años (10 mujeres y 10 hombres) reclutados entre estudiantes en prácticas en el servicio de radiodiagnóstico, técnicos de radiodiagnóstico, enfermeros y médicos residentes del hospital. Todos ellos carecían de antecedentes familiares y personales de interés y fueron sometidos al mismo protocolo de estudio de imagen estructural y de ERM, aunque no al estudio clínico y analítico del primer grupo. La edad media y desviación estándar de este grupo fue de $24 \pm 3,11$ años, con un rango de edad de 10 años (19–29 años).

Protocolo del estudio de imagen

Cada participante fue estudiado en equipo convencional de RM, MRI LX.1,5T GE Medical Systems (Milwaukee, WI), con una antena de cuadratura estándar. Las imágenes estructurales consistieron en una secuencia 3D *spoiled gradient-recalled echo* potenciada en T1 (TR 30 ms, TE 6 ms, ángulo de inclinación 45° , grosor de corte 1,3 mm) en el plano sagital, una secuencia en el plano axial *Fast Spin Echo*, doble eco (TR 3.000 ms, TE 25/90 ms, grosor de corte 5 mm) y una secuencia en el plano coronal *Fast Spin Echo* potenciada en T2 (TR 2.000 ms, TE 20/120 ms, grosor de corte 5 mm). Las imágenes estructurales permitieron determinar tanto la atrofia como la carga isquémica total por medio de escalas visuales, por un único observador (JMGS), con 20 años de experiencia en RM cerebral, con índices de concordancia entre buenos y muy buenos¹⁰. Las puntuaciones de carga isquémica total y de atrofia cortical global en cada paciente, publicadas previamente¹⁰, fueron establecidas por medio de escalas simples^{16,17}.

Los datos de ERM se obtuvieron con el *software* comercial PROBE/SV, GE Medical Systems (Milwaukee, WI), utilizando una secuencia PRESS (*Point-Resolved Spectroscopy*) (TR/TE 1.500/35 ms; 2.048 datos, 128 promedios) y un vóxel de $2 \times 2 \times 2$ cm (8 mm^2) en 3 áreas anatómicas: la región cerebral posteromedial (RPM), el lóbulo frontal izquierdo y el hipocampo (lóbulo temporal medial) izquierdo (fig. 2). La elección de estas regiones cerebrales tiene su razón en que forman parte del denominado «Círculo Cerebral por Defecto» (*Default Mode Network*)¹⁸, implicado en la

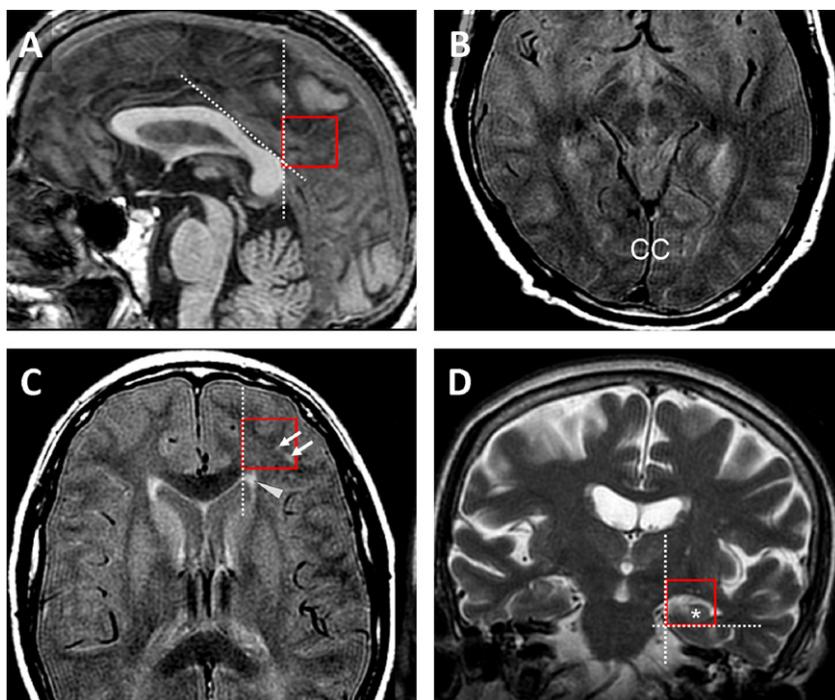


Figura 2 A) Imagen sagital media SPGR potenciada en T1. Vértice inferior anterior del voxel en la confluencia de la línea dorsoesplénica, y la tangente vertical del borde caudal del esplenio. B) Imagen axial FSE potenciada en densidad protónica (CC: Corteza calcarina). Esta sección sirve como referencia para la selección del voxel frontal (dos niveles por encima del de este corte). C) Imagen axial FSE potenciada en densidad protónica. El borde medial del voxel coincide con la línea vertical que pasa por el vértice del asta frontal, intentando evitar el área de endodimitis granularis o la hiperintensidad periventricular anterior (cabeza de flecha), aunque queden incluidas lesiones focales de la sustancia blanca (flechas). D) Imagen coronal FSE potenciada en T2. La sección es la segunda por detrás de la última sección coronal que muestre a la amígdala. El borde medial del voxel es la línea vertical tangente al margen medial del lóbulo temporal, y el borde inferior la línea horizontal tangente al margen inferior del hipocampo (*).

actividad normal del cerebro cuando este no está involucrado en ninguna actividad concreta, y que se ve afectado en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, y psiquiátricas como la esquizofrenia¹⁹. El algoritmo de PROBE/SV ajusta las ganancias de transmisión y recepción, la frecuencia central y el campo magnético, antes de la secuencia PRESS, a la vez que suprime la señal del agua aprovechando su desplazamiento químico (CHESS – *Chemical Shift Water Suppression*). Los picos del espectro se integran automáticamente, sin intervención del operador, y sus valores se asignan al N-Acetil-Aspartato (NAA), compuestos de colina (Cho), creatina-fosfocreatina (Cr) y mioinositol (ml) en función de su desplazamiento químico. A partir de ellos, se calcularon automáticamente los ratios NAA/Cr, Cho/Cr y ml/Cr, y manualmente los ratios NAA/ml y NAA/Cho a partir de los valores proporcionados por el algoritmo. PROBE no permite medir manualmente sobre el espectro el valor de los picos metabólicos, por lo que cuando el algoritmo no lo proporcionaba, aunque pudiera ser visualmente reconocible, no pudo obtenerse, automática o manualmente, el valor de la ratio correspondiente. Todos los espectros fueron valorados por uno de los autores (JMGS), con 10 años de experiencia clínica en ERM, y considerados válidos cuando el valor del índice señal/ruido de la creatina estaba por encima de la media del grupo menos 1,5 desviaciones estándar. Cuando el índice no estaba por debajo de 2 desviaciones estándar, se incluyó también el espectro cuando al menos los picos NAA, Creatina y Colina eran

indudablemente reconocibles a simple vista y, a la vez, el algoritmo PROBE detectaba y media sus valores, y calculaba sus ratios. Se excluyeron los espectros en los que el índice señal/ruido de la creatina era inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media o el algoritmo PROBE no aportaba simultáneamente las medidas individuales de los 3 metabolitos anteriores.

Análisis estadístico de los datos

Todas las variables se expresaron como porcentajes, o medias y desviación estándar, dependiendo de su carácter cualitativo o cuantitativo. Tras comprobar la normalidad de la distribución de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov, se llevaron a cabo 2 tipos de análisis:

1. Intragrupo. En cada grupo, la correlación de los ratios metabólicos con la edad, dentro del rango de edad del grupo, fue estudiada con el coeficiente de correlación de Pearson. Las diferencias de los valores de los ratios metabólicos entre los diferentes voxéles se analizaron, en los 2 grupos por separado, con el test de ANOVA de un factor para muestras dependientes y corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.
2. Interggrupo. Las diferencias entre los 2 grupos en la distribución de sexos, edad, la atrofia cortical global y la

carga isquémica, y en las medidas de ratios metabólicas, así como las diferencias en las ratios metabólicas entre sexos (agrupando los 2 grupos), fueron analizadas con la prueba χ^2 de Pearson y el test de la *t* de Student de 2 colas según fuese adecuado en cada caso.

En todos los casos, el nivel de significación estadística se estableció para $p \leq 0,05$. El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0 software para Windows (Chicago, IL).

Resultados

Los espectros válidos para el estudio variaron según la localización del vóxel. Los datos obtenidos en la RPM fueron

adecuados en los 51 participantes. En el lóbulo frontal izquierdo no pudo obtenerse un espectro válido en uno de los sujetos del grupo 1 y uno de los del grupo 2. En otros 4 (2 sujetos del grupo 1 y 2 del grupo 2), no se obtuvo el valor del mioinositol. Por lo tanto, la muestra frontal izquierda estuvo constituida por 30 sujetos del grupo 1 y 19 del grupo 2 para las ratios NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho, y por 28 del grupo 1 y 17 grupo 2 para las ratios ml/Cr y NAA/ml. La degradación del espectro fue mayor en el lóbulo temporal medial izquierdo. Si bien los espectros válidos para las ratios NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho fueron 30 en el grupo 1 y 17 en el grupo 2, la distorsión de la medida del mioinositol redujo la muestra temporal medial izquierda de las ratios ml/Cr y NAA/ml a 24 individuos del grupo 1 y 11 sujetos del grupo 2.

Tabla 1 Comparación de los valores de las ratios metabólicas entre los vóxeles situados en las diferentes áreas anatómicas*

	RPM	LFI	LTMI	P ANOVA
NAA/Cr				
G1	1,52 ± 0,11	1,58 ± 0,16	1,48 ± 0,18	0,039
G2	1,63 ± 0,10	1,97 ± 0,20	1,54 ± 0,23	<0,001
Cho/Cr				
G1	0,63 ± 0,05	0,94 ± 0,15	1,03 ± 0,15	<0,001
G2	0,62 ± 0,08	0,91 ± 0,13	1,03 ± 0,20	<0,001
ml/Cr				
G1	0,65 ± 0,06	0,80 ± 0,21	0,87 ± 0,16	<0,001
G2	0,62 ± 0,07	0,69 ± 0,18	0,91 ± 0,22	<0,001
NAA/ml				
G1	2,37 ± 0,29	2,10 ± 0,61	1,74 ± 0,24	<0,001
G2	2,66 ± 0,31	3,00 ± 0,68	1,75 ± 0,37	<0,001
NAA/Cho				
G1	2,42 ± 0,27	1,71 ± 0,27	1,47 ± 0,23	<0,001
G2	2,70 ± 0,38	2,19 ± 0,35	1,53 ± 0,29	<0,001

G1: grupo 1, sujetos mayores de 55 años; G2: grupo 2, sujetos jóvenes menores de 30 años; LFI: lóbulo frontal izquierdo; LTMI: lóbulo temporal medial izquierdo; RPM: región cerebral posteromedial.

*Todas las variables se presentan como medias ± desviación estándar.

1. Análisis intragrupo. En la RPM, ninguno de los 2 grupos mostró una correlación significativa ratio-edad dentro de su rango de edad. En el grupo 1, solo las ratio Cho/Cr en el lóbulo frontal izquierdo ($r = -0,375$; $p = 0,041$), y NAA/ml en el lóbulo temporal medial izquierdo ($r = -0,485$; $p = 0,016$), tuvieron una relación (negativa) con la edad. Los sujetos del grupo 2, por otro lado, mostraron, en el lóbulo temporal medial izquierdo, una correlación negativa con la edad de las ratios ml/Cr ($r = -0,661$; $p = 0,027$) y NAA/Cho ($r = -0,545$; $p = 0,024$), y una correlación positiva de la ratio NAA/ml ($r = 0,605$; $p = 0,049$).

En los 2 grupos de sujetos, las diferencias de las ratios entre vóxeles fueron significativas en todos los casos (tabla 1). Al hacer el análisis de comparaciones múltiples, el 78% de las comparaciones regionales fueron significativamente diferentes. Pero la ratio NAA/Cr en el grupo 1, la ratio ml/Cr en el grupo 2 y la ratio NAA/ml en ambos grupos no fueron diferentes en la RPM respecto al lóbulo frontal izquierdo; la ratio NAA/Cr en los 2 grupos no fueron diferentes entre la RPM y el lóbulo temporal medial izquierdo; y, finalmente, las ratios NAA/Cr y ml/Cr en el grupo 1 no fueron diferentes en el lóbulo frontal izquierdo de las del lóbulo temporal medial izquierdo, aunque la diferencia en la ratio NAA/Cr ($p = 0,051$) era virtualmente significativa (tabla 2).

2. Análisis intergrupo. Los 2 grupos de este estudio mostraron igualdad en la distribución de sexos (tabla 3). Del mismo modo, aunque las puntuaciones en

Tabla 2 Valores de P para la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples de los valores de las ratios metabólicas entre los vóxeles situados en las diferentes áreas anatómicas

	Vóxeles	NAA/Cr	Cho/cr	ml/Cr	NAA/ml	NAA/Cho
G1	RPM-LFI	0,543	<0,001	<0,001	0,095	<0,001
G2	RPM-LFI	<0,001	<0,001	0,782	0,181	<0,001
G1	RPM-LTMI	1,000	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
G2	RPM-LTMI	0,816	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
G1	LFI-LTMI	0,051	0,024	0,507	0,018	0,012
G2	LFI-LTMI	<0,001	0,041	<0,001	<0,001	<0,001

G1: grupo 1, sujetos mayores de 55 años; G2: Grupo 2, sujetos jóvenes menores de 30 años; LFI: lóbulo frontal izquierdo; LTMI: lóbulo temporal medial izquierdo; RPM: región cerebral posteromedial. Las diferencias no significativas fueron el 22% de todas las comparaciones múltiples.

Tabla 3 Diferencias en edad, sexo, atrofia y carga isquémica entre grupos*

	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad	67,61 ± 4,83	24 ± 3,11	<0,001
Sexo			
Mujeres	19 (61,3)	10 (50)	0,427
ACG**			
Puntuación 0	14 (45,2)	20 (100)	
Puntuación 1	11 (35,5)	0 (0)	<0,001
Puntuación 2	6 (19,3)	0 (0)	
Puntuación 3	0 (0)	0 (0)	
CIT***			
Puntuación 0–3	19 (61,3)	20 (100)	0,001
Puntuación >3	12 (38,7)	0 (0)	

ACG: atrofia cortical global; CIT: carga isquémica total; grupo 1: sujetos mayores de 55 años; grupo 2: sujetos jóvenes menores de 30 años.

*Las variables se presentan como medias ± desviación estándar o número (porcentaje).

**La puntuación máxima para la escala es de 3 puntos (referencia 10).

***La puntuación máxima para la escala es de 27 puntos (referencia 10).

las escalas de atrofia cortical global y carga isquémica total fueron bajas para los pacientes del grupo 1, se diferenciaron significativamente de las del grupo 2 (tabla 3). Respecto a la comparación de los valores de los ratios metabólicos entre los 2 grupos, las diferencias entre los sujetos de ambos grupos fueron significativas para todas las ratios del NAA en la RPM (variación del 6,7%, 10,9% y 10,4% para las ratios NAA/Cr, NAA/ml y NAA/Cho respectivamente) y el lóbulo frontal izquierdo (variación del 19,8%, 28,7% y 21,9% para las ratios NAA/Cr, NAA/ml y NAA/Cho respectivamente) (fig. 3). Ni las ratios del NAA en el lóbulo temporal medial, ni las ratios Cho/Cr y ml/Cr en todos los vóxeles fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. Tampoco hubo diferencias de los valores de las ratios entre sexos en la RPM o el lóbulo frontal izquierdo. Del mismo modo, las ratios NAA/Cr ($1,56 \pm 0,22$ vs. $1,44 \pm 0,16$; $p=0,034$) y Cho/Cr ($1,08 \pm 0,18$ vs. $0,96 \pm 0,14$; $p=0,013$) fueron mayores en el vóxel del lóbulo temporal medial de las mujeres.

Discusión

Nuestro estudio fue llevado a cabo en un equipo de RM para uso clínico, con un *software* comercial para la adquisición de datos, y cuantificando ratios metabólicos. En este contexto, las ratios variaron, en general, dependiendo del área anatómica. Solo las ratios del NAA (NAA/Cr, NAA/ml y NAA/Cho) disminuyeron con la edad en el lóbulo frontal izquierdo y la RPM. Las diferencias con el sexo fueron esporádicas, y solo en el lóbulo temporal medial izquierdo.

Las variaciones de las medidas metabólicas en función de la localización del vóxel han sido la norma en estudios

previos^{20–22}. Nuestros datos (diferencias significativas en 28 de las 36 comparaciones), corroboran esta evidencia, que traduce, probablemente, tanto la heterogeneidad tisular en el vóxel (proporción de sustancia blanca y sustancia gris)^{20,22,23} como diferencias funcionales de las distintas áreas cerebrales²⁴. La influencia de la edad, sin embargo, ha sido más discutida. Los resultados entre publicaciones han sido con frecuencia discordantes, incluidos los de estudios recientes con campos magnéticos de 3 T–4 T^{5–8}. No obstante, dentro de su variabilidad, la impresión general que se obtiene de ellos es que, con la edad, el NAA y sus ratios tienden a disminuir, a la vez que colina, creatina y mioinositol, y en menor medida sus ratios Cho/Cr y ml/Cr, tienden a aumentar. Una reciente revisión sistemática ha analizado los cambios en las ratios (excepto para NAA/ml) y en las concentraciones absolutas con la edad²⁵. Aunque meramente descriptivos, los resultados de las ratios en esta revisión sugieren una marcada variabilidad. Pero de ellos puede extraerse que, independientemente del lugar en el que se lleve a cabo la medida, la ratio ml/Cr tiende a disminuir con la edad, mientras que las ratios NAA/Cr, NAA/Cho y Cho/Cr tienden a permanecer estables, aunque las 2 primeras pueden también disminuir²⁵. Sin embargo, el resultado fundamental del metanálisis fue la demostración estadística de una tendencia a la disminución de la concentración absoluta del NAA con la edad (fundamentalmente por los cambios en el lóbulo frontal) y, sobre todo, un aumento de las concentraciones de colina y creatina (en este caso por los cambios en el lóbulo parietal)²⁵. Por lo tanto, las direcciones de cambio de los 3 metabolitos apoyan las tendencias de las ratios en nuestra serie, con una disminución de las ratios principales del NAA y la estabilidad de la ratio Cho/Cr. Independientemente de su estabilidad, la ratio Cho/Cr frontal mostró una correlación negativa débil con la edad dentro del rango de edad del grupo 1. Este hecho indica que la ERM convencional puede también ser sensible a variaciones de los metabolitos en periodos de tiempo cortos, y concuerda con estudios anteriores que indican que los cambios de algunos metabolitos pueden ser ostensibles de una década a otra⁸, e incluso en espacios de tiempo mucho más breves²⁶. La creatina en el lóbulo frontal o en la sustancia blanca parietal en sujetos mayores puede aumentar significativamente, incluso en el espacio de una década, sin que el aumento de la colina o el mioinositol o el descenso del NAA hayan sido hallazgos equiparables^{8,21,26–28}, lo que sugiere que la correlación de la edad con la ratio Cho/Cr frontal en el grupo 1 de nuestra muestra puede estar determinada por el aumento de la creatina.

En el lóbulo temporal, la disminución del NAA, y la de su ratio con la creatina, han sido consideradas previamente como marcadores del envejecimiento^{29–31}. En la revisión de Haga et al²⁵, la ratio NAA/Cr disminuyó con la edad en 2 de los 3 artículos con referencia al hipocampo, mientras que la ratio Cho/Cr permaneció estable en los 3. Pero en nuestra muestra, las diferencias no fueron significativas en ningún caso. Sin embargo, fue también en el lóbulo temporal donde nuestros 2 grupos de sujetos mostraron prácticamente todas las correlaciones significativas de las ratios con la edad, dentro del rango de cada grupo. La homogeneidad de los participantes mayores en nuestro estudio puede hacernos pensar que las variaciones metabólicas descritas en el rango de edad del grupo 1 podrían estar más relacionadas con los

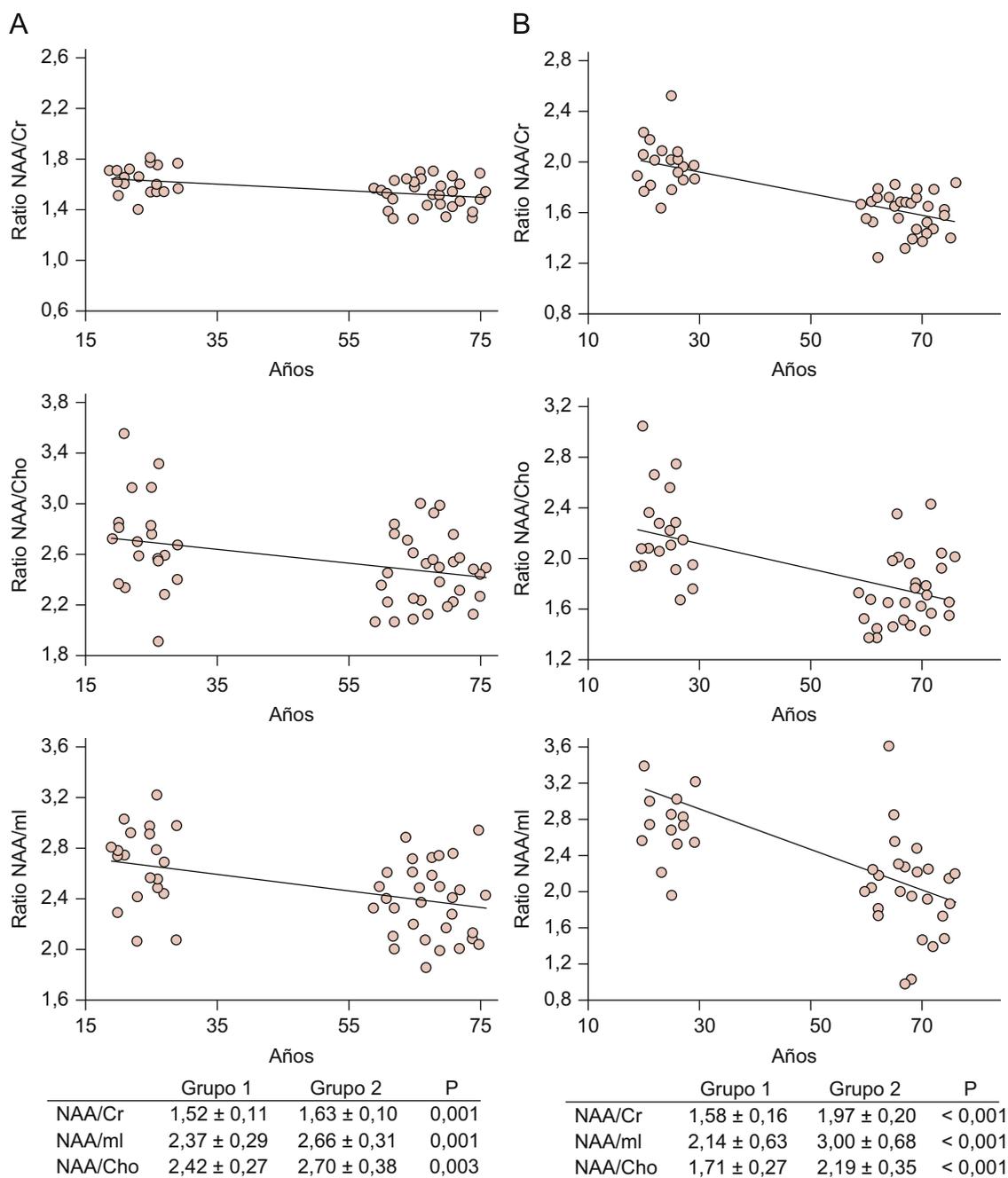


Figura 3 Gráficas de las diferencias intergrupo de las ratios del NAA en: A) la región cerebral posteromedial, y B) el lóbulo frontal izquierdo. Grupo 1, sujetos mayores de 55 años; grupo 2, sujetos menores de 30 años.

cambios funcionales que con la edad en sí³², y que, tal vez, puede ser la diferencia entre las muestras de los diferentes estudios previos la que puede estar introduciendo la variabilidad entre los resultados publicados en esos artículos. También en el lóbulo temporal encontramos las únicas diferencias metabólicas entre sexos, con ratios NAA/Cr y Cho/Cr mayores en las mujeres. A diferencia de nuestros datos, la mayoría de los resultados previos indican que no existen diferencias entre sexos^{5,20,21,23,31,33,34}, aunque interacciones entre el sexo y las cuantificaciones metabólicas han sido también descritas^{26,35}. En cualquier

caso, nuestros resultados en el lóbulo temporal medial tienen que ser valorados con cautela. La diferencia en la solidez y la reproducibilidad de los valores de las ratios según la localización del vóxel es conocida, de modo que en un sistema de resonancia magnética convencional para aplicación clínica, con un *software* comercial que automatiza todo el proceso, los valores de las ratios son más fiables en la RPM¹⁵. En nuestro caso, la pérdida de datos por la distorsión de los espectros en el lóbulo frontal y el lóbulo temporal medial disminuyó el tamaño de la muestra en dichas localizaciones. Esto fue especialmente importante en

el lóbulo temporal medial, donde la disminución de la homogeneidad del campo magnético que provoca la transición entre el cerebro y el aire de los peñascos¹⁵ puede haber alterado la cuantificación metabólica en nuestra muestra.

La selección de la muestra es una de las fortalezas principales de nuestro estudio. Sin embargo, su tamaño es también una limitación que debe mencionarse al tratarse de un estudio de normalidad. No obstante, construir una muestra amplia de sujetos mayores libres de enfermedad es complejo en un estudio en un único centro, y las diferencias significativas en nuestros resultados son suficientes para apuntar las tendencias de las ratios metabólicas³⁶. Nuestro objetivo fue confirmar la existencia de esas tendencias en el entorno clínico habitual, y no construir tablas de normalidad. La mayor carga isquémica de los sujetos del grupo 1 puede también haber influido en las diferencias encontradas, y no nos es posible separar claramente el efecto de la edad del de la isquemia de la sustancia blanca. Sin embargo, el aumento de la carga isquémica, aunque no fisiológico, es un hecho íntimamente relacionado con el envejecimiento³⁷, del mismo modo que lo es la atrofia, y el grado de afectación de la muestra de sujetos mayores fue poco relevante. La diferencia en la valoración clínica y neuropsicológica entre los 2 grupos es otra limitación que debe resaltarse, aunque es muy poco probable que en la muestra de sujetos jóvenes existan factores que desvíen las medidas de la normalidad. Desafortunadamente, en este estudio no valoramos otras posibles fuentes de variabilidad, técnicas, fisiológicas, o dependientes de los hábitos de los sujetos^{38,39}. Aunque es poco probable que estos factores invaliden nuestros resultados, pueden introducir efectos que podremos evaluar en estudios futuros. Finalmente, la técnica y el *software* convencionales utilizados en este estudio son otra limitación, y, además, no nos han permitido obtener resultados fiables en el lóbulo temporal medial. Más aun, la cuantificación absoluta nos hubiese permitido conseguir datos más ajustados de las variaciones de los metabolitos⁴⁰. Sin embargo, la cuantificación absoluta es más compleja, puede introducir errores adicionales, y no es un método estándar en la práctica clínica⁴⁰, dentro de la cual se ha centrado nuestro objetivo.

En definitiva, en un contexto técnico y clínico estándar, la edad y la localización del vóxel producen cambios en las ratios metabólicas en los estudios de ERM y, por lo tanto, son factores que deben considerarse en el estudio de áreas incluidas en el circuito cerebral por defecto cuando se afecten por enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Sin embargo, las dificultades técnicas, especialmente en el lóbulo temporal medial, pueden provocar errores de cuantificación metabólica que el radiólogo debe también tener presente.

Financiación

Este estudio ha sido financiado con las becas SEJ2005-01223/PSIC y CSD2008-00048 del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Autoría

Los autores han participado en la elaboración de este trabajo del siguiente modo:

- José María García Santos: concepción, diseño e integridad del estudio, búsqueda bibliográfica, obtención de los datos, análisis y tratamiento estadístico e interpretación de los resultados y redacción final del artículo.
- Luís Fuentes: concepción, diseño e integridad del estudio, y discusión de los datos de espectroscopia, con aportaciones relevantes en el manuscrito final.
- Juan Vidal: concepción, diseño e integridad del estudio; análisis de los datos clínicos y aportaciones clínicas relevantes en la redacción del artículo.
- Martirio Antequera: integridad del estudio, diseño final de la muestra con la recogida y análisis de las pruebas cognitivas, y aportaciones relevantes al manuscrito final.
- Silvia Torres: integridad del estudio, búsqueda bibliográfica, y aportaciones relevantes para el manuscrito final.
- Carmen Antúnez: concepción, diseño e integridad del estudio, discusión de los datos neuropsicológicos y aportaciones intelectuales relevantes para el manuscrito final.
- Ginés Ortega: concepción, diseño e integridad del estudio; discusión de los datos clínicos y aportaciones clínicas relevantes en la redacción del artículo.

Todos los autores han leído la versión final del artículo y le han dado su aprobación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud al Dr. Andrés Carrillo, de la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Morales Meseguer por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los datos utilizados en este artículo. Del mismo modo, este estudio, como los precedentes relacionados con él, habría sido imposible sin la colaboración desinteresada de los pacientes de la Unidad de Control de Factores de Riesgo Vascular del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, y la de sus familiares. A ellos va dedicado este artículo.

Bibliografía

1. Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, et al. Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res.* 2007;41:49–56.
2. García Santos JM, Gavrila D, Antúnez C, Tormo MJ, Salmerón D, Carles R, et al. Magnetic resonance spectroscopy performance for detection of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a community-based survey. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26:15–25.
3. De Haan W, Pijnenburg YA, Strijers RL, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci.* 2009;10:101.
4. Meda SA, Stevens MC, Folley BS, Calhoun VD, Pearlson GD. Evidence for anomalous network connectivity during working

- memory encoding in schizophrenia: an ICA based analysis. *PLoS One*. 2009;4:e7911.
5. Chang L, Jiang CS, Ernst T. Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites. *Magn Reson Imaging*. 2009;27:142–5.
 6. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW. Scyllo-inositol in normal aging human brain: 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla. *NMR Biomed*. 2005;18:51–5.
 7. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW. Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4T. *Neurobiol Aging*. 2005;26:665–72.
 8. Gruber S, Pinker K, Riederer F, Chmelik M, Stadlbauer A, Bittsanský M, et al. Metabolic changes in the normal ageing brain: consistent findings from short and long echo time proton spectroscopy. *Eur J Radiol*. 2008;68:320–7.
 9. García Santos JM, Ordóñez González C, Torres Del Río S. Brain apparent diffusion coefficient: differences caused by age, sex, laterality, and distinct b value. *Radiologia*. 2009;51:385–95.
 10. García Santos JM, Fuentes LJ, Vidal JB, Carrillo A, Antequera M, Campoy G, et al. Posterior paralimbic and frontal metabolite impairments in asymptomatic hypertension with different treatment outcomes. *Hypertens Res*. 2010;33:67–75.
 11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
 12. Lobo A, Ezquerro J, Gómez Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1979;7:189–202.
 13. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the ‘mini-mental state’ for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39:1150–1157.
 14. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240–6.
 15. Kantarci K, Jack Jr CR. Neuroimaging in Alzheimer’s disease: an evidence-based review. *Neuroimag Clin N Am*. 2003;13:197–209.
 16. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32:1318–22.
 17. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36:268–72.
 18. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676–82.
 19. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1124:1–38.
 20. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magn Reson Imaging*. 1999;17:427–33.
 21. Grachev ID, Apkarian AV. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem*. 2001;76:582–93.
 22. Schuff N, Ezekiel F, Gamst AC, Amend DL, Capizzano AA, Maudsley AA, et al. Region and tissue differences of metabolites in normally aged brain using multislice 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med*. 2001;45:899–907.
 23. Moreno-Torres A, Pujol J, Soriano-Mas C, Deus J, Iranzo A, Santamaria J. Age-related metabolic changes in the upper brainstem tegmentum by MR spectroscopy. *Neurobiol Aging*. 2005;26:1051–9.
 24. Mayer D, Zahr NM, Sullivan EV, Pfefferbaum A. In vivo metabolite differences between the basal ganglia and cerebellum of the rat brain detected with proton MRS at 3T. *Psychiatry Res*. 2007;154:267–73.
 25. Haga KK, Khor YP, Farrall A, Wardlaw JM. A systematic review of brain metabolite changes, measured with (1)H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. *Neurobiol Aging*. 2009;30:353–63.
 26. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Brodaty H. Longitudinal changes during aging using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:291–8.
 27. Saunders DE, Howe FA, van den Boogaart A, Griffiths JR, Brown MM. Aging of the adult human brain: in vivo quantitation of metabolite content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Stroke*. 1999;30:1577–82.
 28. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Spielman D, Sullivan EV, Lim KO. In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine, and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging. *Magn Reson Med*. 1999;41:276–84.
 29. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud PM, Mallet JJ, Sappey-Marinié D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:119–27.
 30. Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, et al. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb Cortex*. 2003;13:1344–1351.
 31. Szentkuti A, Guderian S, Schiltz K, Kaufmann J, Münte TF, Heinze HJ, et al. Quantitative MR analyses of the hippocampus: unspecific metabolic changes in aging. *J Neurol*. 2004;251:1345–1353.
 32. Zimmerman ME, Pan JW, Hetherington HP, Katz MJ, Verghese J, Buschke H, et al. Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology*. 2008;70:1594–600.
 33. Ross AJ, Sachdev PS, Wen W, Valenzuela MJ, Brodaty H. Cognitive correlates of 1H MRS measures in the healthy elderly brain. *Brain Res Bull*. 2005;66:9–16.
 34. Schuff N, Amend DL, Knowlton R, Norman D, Fein G, Weiner MW. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiol Aging*. 1999;20:279–85.
 35. Grachev ID, Apkarian AV. Chemical network of the living human brain. Evidence of reorganization with aging. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;11:185–97.
 36. Levine D, Bankier AA, Halpern EF. Submissions to Radiology: our top 10 list of statistical errors. *Radiology*. 2009;253:288–90.
 37. Williams LR, Hutchinson CE, Jackson A, Horan MA, Jones M, McInnes L, et al. Clinical correlates of cerebral white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50:127–31.
 38. Soreni N, Noseworthy MD, Cormier T, Oakden WK, Bells S, Schacher R. Intraindividual variability of striatal (1)H-MRS brain metabolite measurements at 3T. *Magn Reson Imaging*. 2006;24:187–194.
 39. Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ. Reproducibility of metabolite peak areas in 1H MRS of brain. *Magn Reson Imaging*. 1996;14:281–92.
 40. Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. 1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology*. 2006;240:318–32.