

**DIMORFISMO SEXUAL Y ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER**

**REDES DE COVARIANZA ESTRUCTURAL DEL HIPOCAMPO  
ANTE UN ENCUADRE DE... ¿SEXO?**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO DE PSICOLOGÍA**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA**

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**ALUMNA: RAQUEL DE LEÓN HERNÁNDEZ**

**TUTOR: NIELS JANSSEN**

**CURSO ACADÉMICO 2018-19**

## ÍNDICE

Resumen y abstract .....	3
1. Introducción.....	4
2. Método .....	10
3. Resultados .....	13
4. Discusión.....	14
5. Bibliografía .....	19
6. Apéndice .....	25

**Resumen:**

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más común en la actualidad. En dicha enfermedad, la prevalencia en mujeres es superior a la de hombres. Aunque se ha intentado explicar mediante distintos factores como la esperanza de vida, las diferencias hormonales o las diferencias en estructuras cerebrales, los datos no son concluyentes. Con motivo de aportar más claridad a esta prevalencia, esta investigación estudia el dimorfismo sexual en las redes de covarianza estructural del hipocampo mediante Imagen de Resonancia Magnética, donde se observan diferencias significativas del hipocampo derecho y del hipocampo izquierdo entre hombres y mujeres, y no se encuentra diferencia entre los hombres ni entre las mujeres. En base a los resultados, se abre campo al estudio de factores biopsicosociales como los roles de género, la reserva cognitiva y la plasticidad neuronal como búsqueda de inferencias a dicho dimorfismo.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, hipocampo, dimorfismo sexual, IMR, covarianza estructural, biopsicosocial.

**Abstract:**

Nowadays, Alzheimer's Disease is the most common cause of dementia. In this disease, the prevalence in women is higher than in men. Although it has been tried to explain by means of different factors such as life expectancy, hormonal differences or differences in cerebral structures, the data are not conclusive. In order to contribute more clarity to this prevalence, this research studies the sexual dimorphism in the hippocampal structural covariance networks by Magnetic Resonance Imaging, where significant differences of the right hippocampus are observed and left hippocampus between men and women, and no difference is found between men and women. Based on the results, the investigation is opened to the study of biopsychological factors as the gender roles, cognitive reserve and neuronal plasticity as a research for inferences to that dimorphism.

Keyword: Alzheimer's disease, hippocampus ,sexual dimorphism, MRI, structural covariance, biopsychosocial.

## 1. Introducción

La demencia por enfermedad de Alzheimer es, actualmente, la forma de demencia más común en nuestra sociedad. Esta enfermedad asociada a la demencia se manifiesta de forma insidiosa, y conlleva, de forma progresiva, la pérdida de las actividades instrumentales de la vida diaria. Este tipo de enfermedad se da, sobre todo, en personas mayores de 60 años. Sin embargo, existe una diferencia en cuanto a la prevalencia de mujeres frente a hombres. Diversos estudios (Breslau, 2009; Johnson et al., 2003; Kessler et al., 2003, McLean et al., 2011; Moschetti et al., 2012) ponen de manifiesto que existe mayor prevalencia de mujeres en dicha enfermedad. Las hipótesis a dicha diferencia son diversas, pero nada concluyentes. La motivación de este trabajo es tratar de inferir posibles causas influyentes para dicha diferencia. Para ello, pretendemos conocer, mediante Imagen por Resonancia Magnética (IMR), si existe dimorfismo sexual en base a las redes de covarianza estructural del hipocampo, un área que se ve afectada de forma temprana en la enfermedad de Alzheimer (Barnes et al., 2009) y qué otros factores pueden influir en la diferencia.

En los últimos años los avances médicos, la mejora en la calidad de vida, y la creciente esperanza de vida en los países desarrollados ha significado que gran parte de la población haya alcanzado una avanzada ancianidad. Esta prolongación del ciclo vital conlleva un mayor riesgo de enfermedades asociadas al envejecimiento manifestadas con alteraciones cognitivas, afectivas y comportamentales.

La enfermedad de Alzheimer (EA), como hemos mencionado previamente, es la forma de neuroenvejecimiento patológico más común en la actualidad asociada generalmente a la edad, dándose en personas de más de 60 años. Presenta un inicio insidioso caracterizado por lentas y constantes pérdidas de funciones cognitivas y cambios afectivos (Junqué & Barroso, 2009), que generalmente suelen manifestarse como déficit de la memoria declarativa, observable desde el estado inicial, donde se encuentra preservación de la memoria procedimental. En fases más avanzadas el deterioro mnésico es más extenso, donde se da una pérdida de memoria por la afectación bitemporal y

cerebro basal anterior y pérdida de memoria de tipo semántico, vinculada con la degeneración neocortical. También se puede observar alteraciones en lenguaje escrito, capacidades prácticas, funciones visoespaciales, funciones gnósticas, cambios de personalidad, síntomas psiquiátricos como depresión o alucinaciones y anosognosia, es decir, ignorancia del déficit.

A esta enfermedad se ha asociado la alteración de sustancias bioquímicas que actúan de forma directa o indirecta en la enfermedad, como la proteína TAU, la proteína beta-amiloide y las presenilinas I y II. Se ha descubierto que, en muchos pacientes con EA, la proteína TAU está más fosforilada en EA que en cerebros de ancianos sanos, formando ovillos neurofibrilares, asociados con la muerte cerebral, lo que conllevaría atrofia de diferentes estructuras cerebrales. Por otro lado, se ha hallado acumulación de la proteína beta-amiloide en cerebros de pacientes con EA, puesto que se hacen insolubles y forman placas neuronales hipocampo-corticales. Aunque no se conoce la etiología de estas alteraciones, se han encontrado alteraciones genéticas en la proteína precursora de la b-amiloide, la presenilina I y II, halladas en el cromosoma 14, y una alteración en el gen que codifica la glucoproteína ApoE4 (Deus, Deví & Sainz, 2018). No obstante, ser portador de este alelo, aunque es un factor de riesgo, no es ni suficiente ni necesario para desarrollar la enfermedad.

Como se mencionaba al inicio, la epidemiología en esta enfermedad apunta a una mayor prevalencia de mujeres en la misma. Hasta hace poco, se consideraba que una de las razones más importante se basaba en presentar mayor esperanza de vida que los hombres, pero actualmente se abre camino a más factores.

Antes de ahondar en este tema que puede resultar controvertido, es importante señalar la diferencia entre “género” y “sexo”, puesto que es necesaria entender para evitar confusiones. El género se conceptualiza como “el conjunto de ideas, representaciones, prácticas y prescripciones sociales que una cultura desarrolla desde la diferencia anatómica entre mujeres y hombres para simbolizar y construir socialmente lo que es “propio” de los hombres (masculino) y “propio” de las mujeres (femenino)” (Lamas, 2000) mientras que el sexo se refiere a las diferencias biológicas entre hombres y mujeres como

los genitales o las diferencias genéticas (Newman, 2018). Es importante en este punto mencionar la importancia de la plasticidad cerebral, un campo que se está abriendo camino actualmente desde la perspectiva feminista, que aboga por la consideración del género en las diferencias sexuales a nivel cerebral, puesto que la neuroplasticidad es un fenómeno que permite al cerebro adaptarse y modificar sus conexiones en base al aprendizaje y a la experiencia (Rippon, 2019). No obstante, en este estudio, estaremos hablando de diferencias entre sexo, no haciendo referencia en este caso el género..

El que investigaciones epidemiológicas evidencien una mayor proporción de EA en mujeres que en hombres no se trata de un hecho fortuito. De hecho, hay estudios que han constatado el papel de las hormonas sexuales en relación con el envejecimiento que pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

Diversos estudios epidemiológicos (Cholerton et al., 2002; Henderson, 2006) han relacionado la pérdida de estrógenos durante la menopausia con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en mujeres. Durante la menopausia, disminuye en las mujeres de forma casi completa una hormona sexual primaria femenina encargada del desarrollo de caracteres secundarios, el 17-beta estradiol ( $E_2$ ). Por otro lado, los hombres también presentan, con la edad, un declive de los niveles de testosterona (T), pero no de forma tan acusada como el agotamiento que se da de  $E_2$  en las mujeres (Morley et al., 1997; Vermeulen et al., 1996).

En la última década se ha evidenciado que en casos de neuropatología leve, que un declive significativo de los niveles de andrógenos (sobre todo testosterona) en el cerebro de algunos hombres, incrementa el potencial de acumulación de las placas b-amiloide (Rosario et al., 2011), lo que podría precipitar el desarrollo de EA. Por otro lado, se observó que la EA en mujeres está asociada con bajo nivel de estrógenos de forma significativa frente a mujeres que no padecen dicha enfermedad.

La evidencia de que el descenso de niveles de determinadas hormonas vinculadas al sexo es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer está, por tanto, constatada por diversos estudios. No obstante es un error

considerar que las diferencias sexuales las expliquen tan solo las diferencias hormonales y por ello, pueda explicarse la prevalencia de mujeres en la EA.

Como es lógico, al tratarse de una demencia, se observan claras alteraciones en estructuras cerebrales. Una de las más conocidas es el hipocampo. El hipocampo es una estructura subcortical plegada situada en el lóbulo temporal medial (Bear, Paradiso & Connors, 2008), que da lugar a una invaginación del giro hipocampal. Presenta tres regiones: los cuernos de amón (CA1 y CA3), el hilus y el giro dentado (GD) (Amaral & Witter, 1989). El área CA3 es la región más próxima al giro dentado y sus fibras axonales llegan tanto al giro, como al CA3 y CA1, formando el sistema Fimbria-Fórnix (Almaguer-Melian, Martínez-Martí, Frey & Bergado, 2003).

El hipocampo juega un papel importante en la memoria declarativa (recuerdos episódicos o de hechos cotidianos) (Squire & Zola-Morgan, 1991; Squire, Stark & Clarck, 2004) y espacial, en relación a la formación de mapas cognitivos y su uso espacial (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; O'Keefe & Nadel, 1978). Además, presenta funciones en el procesamiento de información emocional (Huff, Emmons, Narayanan, & LaLumiere, 2016) y el aprendizaje.

Los principales neurotransmisores vinculados al funcionamiento del hipocampo son el glutamato, la noradrenalina, el ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), la acetilcolina y la serotonina (Vizi & Kiss, 1998). Según diversos estudios la acetilcolina es especialmente importante en la formación de memoria debido al aporte colinérgico del prosencéfalo basal al hipocampo (Giocomo & Hasselmo, 2006)

Numerosos estudios han demostrado cómo el volumen del hipocampo se reduce en algunos trastornos neuropsiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer (Barnes et al., 2009) mediante la observación en MRI, siendo una de las primeras estructuras cerebrales en sufrir atrofia en el transcurso de dicha enfermedad (Schuff et al., 2009; Barnes et al., 2009). Además, se ha demostrado la desaferentización del hipocampo de los inputs de la corteza en pacientes con EA (Junqué & Barroso, 2009) y que la ApoE4 está asociada con altas tasas de pérdida de volumen de dicha estructura, independientemente de su nivel de deterioro cognitivo (Schuff et al., 2009). Otras de las zonas que se

ven afectadas son la corteza límbica, las áreas de asociación de la neocorteza y la corteza entorrinal, que junto con el hipocampo forman la arquicorteza (Pérez, 2005).

Como vemos, el hipocampo es una de las estructuras que más se vincula con el daño producido por la enfermedad de Alzheimer, ahora, ¿es posible que haya diferencias de volumen de hipocampo entre hombres y mujeres que puedan dar indicio de alguna relación en cuanto a la prevalencia de esta enfermedad en mujeres?

En la revisión teórica sobre el volumen del hipocampo, observamos datos contradictorios en base a las diferencias existentes por sexos. Algunos estudios han encontrado diferencias sexuales en el volumen del hipocampo (Cahill, 2006; Durston et al., 2001; Gur et al., 2010; Hines, 2010; Persson et al., 2014), donde han estudiado el dimorfismo sexual resultando un hallazgo de volumen mayor en el hipocampo de las mujeres que de hombres. Por otro lado, un meta-análisis de diferencias sexuales en el cerebro (Ruigrok et al., 2014) encontraron mayor volumen en hombres en áreas que incluían el hipocampo izquierdo y derecho, la amígdala, el giro parahipocampal anterior, los polos temporales y el putamen, aunque no se clarificó si el hipocampo contribuyó a la diferencia sexual en esta región. Otro estudio reciente de meta-análisis del volumen del hipocampo por RMI estructural encontró que el hipocampo en hombres es mayor que en las mujeres alrededor de un 6-7% (Tan et al., 2016), pero ajustándose a las diferencias individuales en relación con el tamaño de la cabeza no se hallarían diferencias, con lo que no se sostiene como una estructura sexodimórfica.

Aunque no se hayan obtenidos resultados consistentes en el dimorfismo sexual del hipocampo, dirigir el estudio a las posibles redes de covarianza estructural entre hombres y mujeres en base al hipocampo quizá sí podría indicar algún tipo de indicio en el estudio de dicha enfermedad.

Para observar diferencias estructurales en el cerebro, utilizaremos la covarianza estructural. La covarianza estructural es un concepto que puede resultar arduo de comprender. Es una forma de correlación que indica si existe relación entre estructuras cerebrales mediante su volumen. Encontramos un

ejemplo que facilita la comprensión en la **Tabla 1**. En dicha tabla, observamos que existiría correlación entre el hipocampo y las estructuras “A” y “C”, donde podríamos hablar de homogeneidad entre los sujetos, no siendo así para la estructura “B”, donde no existiría covarianza estructural.

**Tabla 1**

*Ejemplificación de covarianza estructural*

Sujeto/Estructura	Otras estructuras			
	Hipocampo	Estructura “A”	Estructura “B”	Estructura “C”
Sujeto 1	o	o	O	o
Sujeto 2	O	O	o	O
Sujeto 3	o	o	O	o

Actualmente, se ha demostrado que la densidad de la materia gris de diferentes regiones cerebrales covaría positiva y negativamente dependiendo de las mismas (Mechelli et al., 2005). Se observan asociaciones positivas entre regiones homotópicas (misma área en el hemisferio contralateral), ipsilateral (diferente área en el mismo hemisferio) y heterotópicas (diferente área en el hemisferio contralateral). Por otro lado, las asociaciones negativas se encontraron en regiones heterotópicas e ipsilaterales.

Así pues, se observó que la densidad de materia gris en un área es buen predictor de la densidad de la misma en su región homotópica exceptuando el córtex visual primario. Además, estas regiones presentan diferentes patrones de covarianza según el hemisferio, que se manifiestan como asimetrías encontradas en el lóbulo frontal, temporal y occipital. Por otro lado, se encontraron áreas “lateralizadas” en el córtex interior temporal, corteza somatosensorial y corteza intraparietal.

Este estudio, además, demuestra que la lateralización hemisférica se expresa en términos de patrones de asociación asimétrico entre regiones. Los resultados obtenidos apuntan a patrones de asociación muy similares entre hombres y mujeres, aunque presentan diferencias como la asociación de

covarianza en la amígdala izquierda, donde se haya covarianza con el córtex temporal inferior anterior bilateral en hombres y con el giro angular en mujeres. Estos patrones se relacionan con la adquisición, consolidación y recuperación de la memoria (Wagner et al., 1998; Mecklinger et al., 2002; Weis et al., 2004)

La estructura en la que se va a centrar este estudio es el hipocampo y sus redes de covarianza estructural. En este estudio concretamente, hace alusión a la correlación que existe en el hipocampo asociado a otras áreas cerebrales, siendo así que si el volumen del hipocampo se incrementa, se espera que el volumen de áreas con las que existe correlación positiva incremente, y disminuyan aquellas donde se haya observado correlación negativa (y viceversa), esperando encontrar diferencias entre sexos que pueda iniciar una investigación como un posible factor vinculado con la enfermedad de Alzheimer.

La pregunta, por tanto, es ¿existe diferencias en las redes de covarianza estructural del hipocampo entre hombres y mujeres? Si fuese así, ¿podría influir estos patrones en el desarrollo de la EA? Trataremos de dar respuesta a la primera pregunta, no siendo posible responder a la segunda debido a la metodología empleada.

## **2. Método**

### **- Participantes**

La muestra seleccionada para la investigación está formada por 60 personas, siendo 30 mujeres y 30 hombres. El grupo de las mujeres presenta una edad media de 27,35 y el grupo de hombres presenta una edad media de 28,95. Todos los sujetos presentaban preferencia diestra, salvo una mujer con preferencia ambidiestra.

### **- Instrumentos**

- **Resonancia magnética.** La resonancia magnética es una técnica no invasiva que mediante un gran imán y ondas de radio permite observar la estructura y composición del interior de nuestro cuerpo mediante la distribución de los átomos de hidrógeno. Esta técnica se lleva a cabo mediante el empleo de un campo magnético y de radiofrecuencia hacia

los núcleos de estos átomos, donde se produce una absorción energética (resonancia) y una liberación de la misma (relajación). Esto produce la señal de RM que da lugar a las imágenes de resonancia magnética (IMR). Estas imágenes pueden ser de dos tipos: T1 y T2. Las imágenes T1 se dan al recuperar la relajación longitudinal original mientras que las T2 con el decaimiento de relajación transversal. Con la imagen T1 podemos observar la diferencia de la estructura molecular, donde las moléculas de líquidos presentan un color negro u oscuro en la imagen, mientras que las de mayor tamaño (como el tejido graso) presentan un color más claro al transferir la energía de forma más rápida. Esta secuencia es útil para evaluar la morfología, por ello es la empleada en esta investigación. La imagen T2 se suele emplear generalmente para detectar cuadros patológicos

Este estudio trabaja con imágenes scan T1. Éstas, son imágenes que permiten observar la anatomía cerebral, lo cual permite detectar aquellas patologías caracterizadas por presentar atrofia o cambio morfológico.

- **Freesurfer.** *Freesurfer* es uno de los programas informáticos más usados para el procesamiento de neuroimagen obtenida mediante resonancia magnética (MRI). Este programa permite la visualización y análisis de los datos obtenidos mediante la resonancia a nivel estructural y funcional partiendo de estudios transversales y longitudinales. El software proporciona el procesamiento completo para los datos estructurales del MRI, que incluyen:
  - Eliminación de estructura craneal y segmentación de materia gris-blanca
  - Reconstrucción de modelos de superficie cortical
  - Etiquetado tanto de regiones de la superficie cortical como de estructuras cerebrales subcorticales
  - Registro no lineal de la superficie cortical de un individuo con atlas estereotáxico
  - Análisis estadístico de diferencias morfométricas grupales.
- **MRICron.** MRICron es un software que permite llevar a cabo la visualización de las imágenes cerebrales a partir de los datos obtenidos en la resonancia magnética. Es capaz de eliminar todo lo que no

pertenece al cerebro y delimita la frontera entre la materia blanca y gris. Puede cargar múltiples capas de imágenes, generar representaciones volumétricas y dibujar volúmenes a petición del usuario.

- **Rstudio.** Es un programa de análisis estadístico y realización de gráficos, distribuido de forma gratuita bajo la licencia GNU General Public Licence y se encuentra disponible para Windows, OSX y Linux. Es producto del trabajo desinteresado de miles de trabajadores de diferentes disciplinas. Funciona a partir de librerías o herramientas que permiten llevar a cabo funciones para el análisis, muchas de ellas se encuentran desde la instalación por defecto. Se ha utilizado la versión 1.1.419.

### - Diseño

La variable dependiente en este estudio es la correlación entre el hipocampo y otras áreas. Para conocer si existen diferencias, llevaremos a cabo la manipulación de la variable independiente (sexo). En este caso, la edad sería una variable de control puesto que está equiparada en ambos grupos.

Se llevaron a cabo cuatro pruebas t de Student para observar si existía diferencia significativa entre [1] hemisferios derecho del hipocampo entre hombres y mujeres, [2] entre los hemisferios izquierdos del hipocampo entre sexos [3] ambos hemisferios entre hombres, y [4] entre ambos hemisferios entre mujeres, para así observar si existían diferencias entre mujeres y entre hombres y entre ambos sexos.

### - Procedimiento

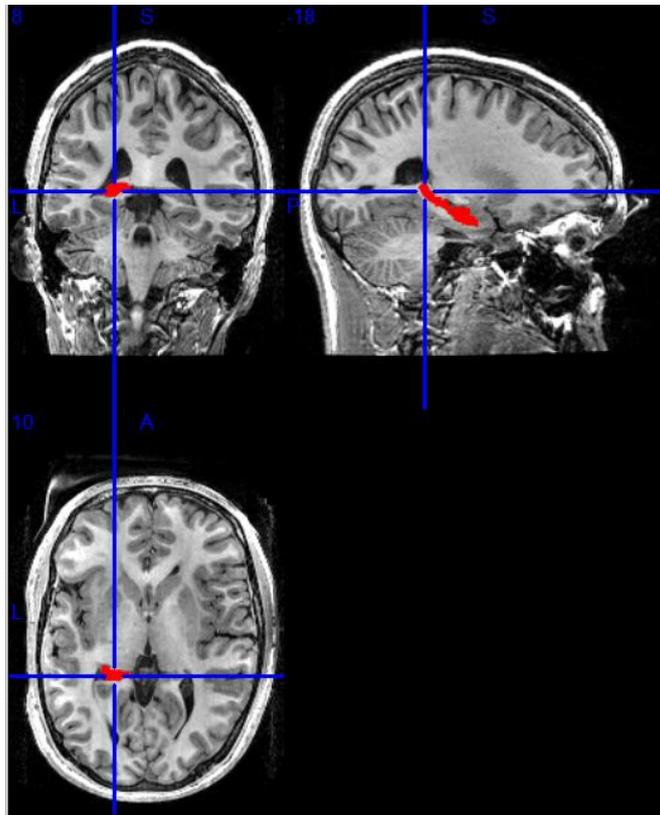
Se citó a cada paciente para llevar a cabo una resonancia magnética para el estudio, donde se obtuvieron las imágenes T1. Una vez obtenidas, se introdujeron en el software informático Freesurfer para obtener los datos que hemos usado para el análisis estadístico. Mediante el software MRICron, se pudieron observar dichas imágenes para un conocimiento más visual. En el análisis estadístico, se llevó a cabo una comparación mediante prueba T en Rstudio para observar si existían diferencias significativas entre correlación con otras estructuras del hipocampo izquierdo y derecho entre los hombres, entere

las mujeres, y entre las correlaciones del hipocampo izquierdo y derecho entre sexos.

### 3. Resultados

Se observaron diferencias significativas del hipocampo derecho [ $t(81.526) = -3.0096$ ,  $p=0.00348$ ] y del hipocampo izquierdo [ $t(81.689) = -2.806$ ,  $p=0.00629$ ] entre hombres y mujeres. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el hemisferio derecho e izquierdo en hombres [ $t(81.872) = -1.3548$ ,  $p=0.1792$ ] ni entre el hemisferio derecho e izquierdo en mujeres [ $t(81.76) = -1.5224$ ,  $p=0.13819$ ]

En la **figura 1** observamos una imagen obtenida a partir del software MRICron, en este caso, del hipocampo.



*Figura 1:* Imagen de MRI obtenida mediante el software MRICron.

También se observaron aquellas estructuras que presentan una diferencia con una correlación superior a 0.2 con el hipocampo izquierdo femenino y masculino (gráfica 2, vease apéndice 1). Observamos que en todas las estructuras correlacionan más con el hipocampo de mujeres que de hombres. Las áreas que presentarían mayor covarianza estructural con el hipocampo

basándonos en el dimorfismo sexual son: la amígdala, el banktss, el lóbulo de la ínsula, el giro lingual, la corteza pericalcarina, el cíngulo anterior, el lóbulo temporal superior y la corteza supramarginal.

#### **4. Discusión**

La demencia por enfermedad de Alzheimer es la forma de demencia más común en la actualidad. La evidencia epidemiológica sobre dicha enfermedad apunta a una mayor prevalencia en mujeres que en hombres para la enfermedad (Breslau, 2009; Johnson et al., 2003; Kessler et al., 2003, McLean et al., 2011; Moschetti et al., 2012). Si bien la etiología de dicha enfermedad se desconoce, el estudio de posibles diferencias biológicas y psicosociales son de interés para tratar de esclarecer posibles factores que pudieran influir en la misma. El estudio de las diferencias sexuales ha sido siempre controvertido. No es para menos, que el interés de estudiar lo que podría conllevar una diferencia entre hombres y mujeres en una sociedad heteropatriarcal parece poner el énfasis en la importancia de la diferencia frente al género, pero no es el objetivo. Como menciona Lamas (2000) hay que diferenciar correctamente entre sexo y género, siendo el género un constructo social, un conjunto de características atribuidas a un rol en función de su sexo dentro de un marco sociocultural, mientras que este último es constituido por características como la biología o la anatomía debido a su genotipo. En ningún caso, este tipo de investigación lleva a cabo el estudio de dimorfismo sexual en favorecimiento de ningún género ni sexo, sino como forma de estudiar las diferencias para encontrar posibles factores o respuestas que puedan explicar la prevalencia de cada sexo en diferentes enfermedades o la predisposición de las mismas.

Los datos obtenidos en este estudio señalan una mayor covarianza estructural en el cerebro de mujeres que en el de hombres. Esto se traduce a una mayor homogeneidad en el grupo de mujeres estudiadas en esta investigación en cuanto a la covarianza estructural que existe en relación con el hipocampo, donde covaría de forma significativa (frente al grupo de los hombres) con otras estructuras como son la amígdala, el banktss, el lóbulo de la ínsula, el giro lingual, la corteza pericalcarina, el cíngulo anterior, el lóbulo temporal superior y la corteza supramarginal. En hombres, por otro lado, se observa

mayor heterogeneidad, donde dicha covarianza que se observa en mujeres es mucho más variable en el grupo de los hombres, no llegando a mostrar un patrón fijo de covarianza estructural entre sí.

La técnica de RMI llevada a cabo en esta investigación no permite concluir más que la evidencia de diferencia de dimorfismo sexual en la covarianza estructural entre sexos, sin embargo, podría abrir una puerta a la investigación de la covarianza estructural en este tipo de demencia teniendo en cuenta otros factores implicados en el desarrollo de dicha enfermedad. Si las mujeres presentan este tipo de correlación interestructural en cuanto a la materia gris en base al hipocampo, ¿qué consecuencias podríamos inferir?

En esta discusión, hemos considerado importante señalar dos aspectos en base a los datos obtenidos. Una posible inferencia de qué podría influir sería el hecho de que las mujeres tengan mayor covarianza estructural en una mayor prevalencia del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y, por otro lado, discutir sobre si estas diferencias pueden deberse a bases biológicas como es el sexo o bien haber otra razón que las explique.

Como hemos dicho al principio de este trabajo, el hipocampo es una de las estructuras cerebrales más tempranamente afectadas en la enfermedad de Alzheimer. Si en el caso de las mujeres existe mayor relación frente a los hombres entre el volumen del hipocampo y otras estructuras, podríamos inferir que es más probable que la atrofia temprana del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer conlleve, al menos, la alteración del volumen de las estructuras con las que presenta mayor correlación, acelerando la degeneración cortical frente a los hombres. Además, como hemos visto anteriormente, los estrógenos constituyen un factor protector contra la enfermedad (Morley et al., 1997; Vermeulen et al., 1996). Este tipo de hormona femenina sufre un descenso de nivel significativo durante la menopausia, lo que dejaría “desprotegido” al cerebro femenino, potenciando aún más la formación de placas beta-amiloides (Rosario et al., 2011). Es por ello que, sumando este descenso de “desprotección” cerebral debido a la disminución del b-estradiol, a la alta covarianza estructural que existe en mujeres, estaríamos, por un lado, favoreciendo que una atrofia en un área como es el hipocampo, actúe como

“ficha de dominó” cayendo debido a su alta correlación con las otras estructuras cerebrales, favorecido por la privación de un protector cerebral como son los estrógenos.

En el caso de los hombres, los andrógenos juegan un papel importante, ya que como se ha podido observar en diversos estudios, pero ni ese descenso estaría tan acusado, ni existiría esa covarianza estructural como es el caso de las mujeres.

Un estudio sobre redes de conexión en base a sustancia blanca (Ingahlkilar et al., 2014) mediante DTI, apunta a que también existe diferencia sexual en cuanto al conectoma (mapa de las conexiones neuronales). En esta investigación, se obtuvo como resultado mayor conexiones intrahemisférica e intralobular en el cerebro masculino, mientras que en el cerebro de las mujeres se encontraba mayor conectividad a nivel interhemisférico. Según este estudio, estas diferencias tienden a darse en la infancia, aunque no se observan diferencias significativas. Sin embargo, se incrementan en la adolescencia y se intensifican en la edad adulta. Según los investigadores encargados de este estudio, el cerebro de los hombres estaría estructurado de esta forma para facilitar la conectividad entre la percepción y coordinación de acciones y habilidades espaciales y motoras, mientras que el conectoma del cerebro de las mujeres facilitaría la comunicación entre modos de procesos analíticos e inductivos, habilidades cognitivo-sociales y de memoria.

Sin embargo, esta conectividad, como hemos mencionado, no es tan acusada desde nuestro nacimiento, por lo que no podríamos concluir que viene dada tan solo por el sexo. Tampoco en nuestro estudio poseemos datos de cerebros de niños para conocer si existe diferencia significativa entre los mismos en cuanto a la sustancia gris y la covarianza estructural. La neuroplasticidad podría explicar este patrón de covarianza entre el hipocampo y demás estructuras y también la conectividad hallada en el estudio comentado anteriormente en base, además de los aspectos genéticos, hormonales y biológicos, a la socialización del género y los aspectos psicológicos que conlleva, ya que, como se mencionó en el estudio de Ingahlkilar (2014), en el cerebro de los niños no se observan tantas diferencias como en la adolescencia o edad

adulta, siendo pues, la socialización en el rol de género, una posible explicación para esta acentuación de diferencias en el conectoma teniendo en cuenta el desarrollo filogenético evolutivo de hombres y mujeres. Es esta una de las razones por las que hay tanta controversia con el dimorfismo sexual: a pesar de que hemos hallado diferencia en la covarianza estructural en este estudio, y se haya observado diferencia también en la conectividad, ¿es el sexo quien juega un papel importante, o es el género que, a través de años de evolución, la adopción del rol de cada uno ha dado lugar a este tipo de diferencias? Según la neurocientífica Rippon (2019), el sexo debe ser considerado como una de las variables en la investigación de las diferencias cerebrales para enfermedades donde existe alta prevalencia de un sexo frente a otro, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, apunta a que un enfoque meramente basado en el sexo biológico como única fuente es incompleta y podría resultar engañosa. Según esta investigadora, ceñirse únicamente al factor biológico podría pasar por alto otras “pistas” que podrían ayudarnos a acercarnos a la causa de estas enfermedades, como por ejemplo las experiencias de vida que modifican el cerebro o los estereotipos sociales.

El hecho de considerar el rol de género (y no solo el sexo) nos ofrecería una información sumamente interesante en base a los comportamientos y características típicos de cada rol. En tiempos pasados, en una sociedad donde los hombres gozaban de mayor facilidad a la hora de acceder a estudios que las mujeres, favorecía un enriquecimiento intelectual que influía en la reserva cognitiva, un mecanismo que se vincula como un factor protector ante un proceso degenerativo (Rodríguez & Sánchez, 2004). La enfermedad de Alzheimer cursa con una pérdida significativa de conexiones sinápticas. Lo que haría la reserva cognitiva sería proteger frente a lesiones, postergando el inicio de los síntomas en el caso de la EA, que si bien no protegerían con la patología, sí lo haría contra la demencia causada por la misma (Rodríguez & Sánchez, 2004). El hecho de que exista mayor covarianza estructural en mujeres, teniendo en cuenta que muchas, además, tengan poca reserva cognitiva (puesto que algunas mujeres han dedicado su vida a ser amas de casa y al cuidado de la familia y tareas del hogar, no tanto a enriquecimiento cultural frente a los hombres, tarea por tanto, vinculada al rol de género), puede

influir, al igual que el descenso hormonal del que hablamos previamente, a ser un factor protector que no se encuentra en el cerebro de dichas mujeres. La reserva cognitiva está formada por un subconjunto de factores diferentes, como la educación (Manly et al., 2003), la nutrición, (Gale et al., 1996; Jama et al., 1996; La Rue et al., 1997) y el compromiso social e intelectual (Arbuckle et al., 1992; Bassuk et al., 1999), además de la actividad física a (Albert et al., 1995; Carmelli et al., 1997; Kramer et al., 1999; Richards et al., 2003) y las actividades de ocio (Wilson et al., 2003).

Uno de los aspectos que se podrían tener de cara al futuro, podría ser el estudio de la covarianza estructural con población de mujeres y hombres con EA y sin EA, teniendo en cuenta dos variables: sexo y tener la enfermedad, lo cual podría darnos más pista sobre qué ocurre en relación a la covarianza en pacientes con dicha demencia. Además, podría ser interesante, como hemos mencionado previamente, el estudio del cerebro empezando a tener en cuenta el género, no solo el sexo, mediante un estudio transversal de la infancia a la edad adulta y además, aunque pueda sonar controvertido, sería interesante incluir en la investigación el estudio de personas transgénero, dado que permitiría estudiar la influencia de cómo la adopción de un rol de género distinto al sexo biológico puede afectar a la conectividad y a la covarianza estructural que se suele dar en ese sexo, lo que permitiría acercarnos a conocer si las diferencias son más biológicas o más socializadoras.

En conclusión, el hecho de que sean las mujeres las que suelen presentar una epidemiología clínica mayor prevalencia de Alzheimer, y que sea justamente este grupo quien presenta una covarianza estructural significativamente mayor frente a los hombres, podría hacernos sospechar de una posible aceleración de la degeneración neuronal ante el comienzo de la enfermedad, donde además, se suma la desprotección que conlleva el descenso de los niveles de estrógenos durante la menopausia, factor muy lejos de ser causal de la enfermedad pero pudiendo actuar como factor incrementador de vulnerabilidad en esta enfermedad en el caso de las mujeres. Sin embargo, caben destacar factores psicosociales, como el estudio del género y de la socialización como factor influyente en las diferencias sexuales a nivel cerebral, conocer qué subyace más en estas diferencias cerebrales, si los aspectos biológicos propios

del sexo biológico o la adopción de un rol de género on todas las características y conductas que subyace al mismo. Además de esto, otro aspecto a tenerse en cuenta en el estudio de futuros sujetos es un análisis de variables donde se incluya, además, la reserva cognitiva y las experiencias vividas, a parte del género, del sexo biológico o de las diferencias hormonales.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Albert, M.S., Jones, K., Savage, C.R., Berkman, L., Seerman, T., Blazer, D., y Rowe, J.W. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychology and Aging, 10*, 578-589.
2. Almaguer-Melian, W., Martínez-Martí, L., Frey, J. U., & Bergado, J. A. (2003). The amygdala is part of the behavioural reinforcement system modulating long-term potentiation in rat hippocampus. *Neuroscience, 119*(2), 319-322. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00867-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00867-9)
3. Amaral, D.G., Witter, M.P. (1989). The three dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Elsevier, 31*, 571-591.
4. Arbucke, T.Y., Gold, D.P., Andres, D., Schwartzman, A.E., y Chaikelson, J. (1992). The role of psychosocial context age, and intelligence in memory performance of older men. *Psychology and Aging, 7*, 25-36.
5. Barnes, J., Bartlett, J., van de Pol, L., Loy, C., Scahill, R., & Frost, C. et al. (2009). A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiology Of Aging, 30*(11), 1711-1723. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010
6. Bassuk, S.S., Glass, T.A. & Berkman, L.F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community elderly persons. *Annual International of Medicine, 131*, 165-173.
7. Bear, M., Paradiso, M., & Connors, B. (2008). *Neurociencia. La exploración del cerebro* (3rd ed., 862-896). Filadelfia, Estados Unidos: Wolters Kluwer.

8. Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. (2008). Neurociencia. La exploración del cerebro. Edit Wolters Kluwer/Li incott Williams & Wilkins, Madrid.
9. Breslau, N., (2009). The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma Violence Abuse* 10, 198–210.
10. Burgess, N., Maguire, E.A., O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35, 625–641.
11. Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience? *National Review Neuroscience*, 7, 477–484.
12. Carmelli, C.M., Swan, G.E., LaRue, A., y Eslinger, P.J. (1997). Correlates of change in cognitive function in survivors from the Western Collaborative Group Study. *Neuroepidemiology*, 16, 285-295.
13. Cholerton, B., Gleason, C.E., Baker, L.D., Asthana, S. (2002). Estrogen and Alzheimer's disease: the story so far. *Drugs & Aging* 19 (6), 405–427.
14. Deus Yela, J., Deví Bastida, J. and Sainz Pelayo, M. (2018). *Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer*.
15. Durston, S. et al. (2001) Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned? *Journal American Academy Child and Adolescence. Psychiatry* 40, 1012–1020
16. *FreeSurferWiki* (2017). Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
17. Freund, T. (1998). Nonsynaptic chemical neurotransmission in the brain: A review by Vizi and Kiss. *Hippocampus*, 8(6), 565-565. doi: 10.1002/(sici)1098-1063(1998)8:6<565::aid-hipo1>3.0.co;2-#
18. Gale, C.R., Martyn, C.N. y Cooper, C. (1996). Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *British Medical Journal*, 312, 608-611.
19. Giocomo, L., & Hasselmo, M. (2006). Difference in time course of modulation of synaptic transmission by group II versus group III metabotropic glutamate receptors in region CA1 of the hippocampus. *Hippocampus*, 16(11), 1004-1016. doi: 10.1002/hipo.20231

20. Henderson, V.W. (2006) Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience*, 138 (3), 1031–1039.
21. Hernández, J.A. (2017). *ULLRToolbox*. Recuperado de: <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox/>
22. Huff, M., Emmons, E., Narayanan, N., & LaLumiere, R. (2016). Basolateral amygdala projections to ventral hippocampus modulate the consolidation of footshock, but not contextual, learning in rats. *Learning & Memory*, 23(2), 51-60. doi: 10.1101/lm.039909.115
23. Ingahlkilar, M., Smith, A., Parker, D., Satterhwaite, T., Elliot, M., Ruparel, K., Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *PNAS*, 111(2), 823-838. Recuperado de: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1316909110](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1316909110)
24. Jama, J.W., Launer, L.J., Witteman, J.C., den Breeijen, J.H., Breteler, M.M., Grobbee, D.E., y Hofman, A. (1996). Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. *The Rotterdam Study. American Journal of Epidemiology*, 144, 275-280.
25. Johnson, D.M., Shea, M.T., Yen, S., Battle, C.L., Zlotnick, C., Sanislow, C.A., Grilo, C.M., Skodol, A.E., Bender, D.S., McGlashan, T.H., et al., (2003). Gender differences in borderline personality disorder: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Comprehensive Psychiatry* 44, 284–292.
26. Junqué, C. y Barroso, J. (2009). Manual de Neuropsicología (p. 97-123). Madrid: Síntesis.
27. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289 (23), 3095–3105.
28. Kramer, A.F., Hahn, S., Cohen, N.J., Banich, M.T., McAuley, E., Harrison, C.R., Chanson, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R.A., y Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400, 418-419.

29. La Rue, A., Koehler, K.M., Wayne, S.J., Chiulli, S.J., Chiulli, S.J., Haaland, K.Y. y Garry, P.J. (1997). Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: A 6-y reassessment. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 20-29
30. Lamas, M. (2000). Diferencias de sexo, género y diferencia sexual. *Cuicuilco*, 7 (18).
31. Manly, J., Touradji, P., Tang, M-X. y Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 680-690.
32. McLean, C.P., Asnaani, A., Litz, B.T., Hofmann, S.G., 2011. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal Psychiatry. Research*. 45, 1027–1035.
33. Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., et al. (2005). Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1, 105–13.
34. Mecklinger, A., Gruenewald, C., Besson, M., Magnié, M.N., Von Cramon D.Y. (2002). Separable neuronal circuitries for manipulable and non-manipulable objects in working memory. *Cerebral Cortex*, 12, 1115-1123.
35. Morley, J.E., Kaiser, F.E., Perry H.M., Patrick, P., Morley, P.M., Stauber, P.M., Vellas, B., Baumgartner, R.N., Garry, P.J., (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 46 (4), 410-413.
36. Morley, J.E., Kaiser, F.E., Perry, H.M., Patrick, P., Morley, P.M., Stauber, P.M., Vellas, B., Baumgartner, R.N., Garry, P.J. (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, (46), 410–413.
37. Moschetti, K., Cummings, P.L., Sorvillo, F., Kuo, T., 2012. Burden of Alzheimer's disease-related mortality in the United States, 1999–2008. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60, 1509–1514.
38. Newman, T. (2018). Sex and gender: What is the difference? *Medical News Today*.

39. Nitrc.org. (2008). *NITRC: MRICron: Tool/Resource Info*. [online] Available at: <https://www.nitrc.org/projects/mricron/> [Accessed 1 Jun. 2019].
40. O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978) *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Clarendon Press, Oxford.
41. Pallarés, D. V. (2011). La neurociencia aplicada al estudio del género: ¿una nueva perspectiva?. *Fòrum de recerca*, 16, 17-36.
42. Pérez, V.T. (2005). Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral. *Revista Cubana Medicina General Integral*. 15(3-4).
43. Persson, J., Spreng, R. N., Turner, G., Herlitz, A., Morell, A., Stening, E., Wahlund, L., Wikström, J., Söderlund, H. (2014). Sex differences in volume and structural covariance of the anterior and posterior hippocampus. *Neuroimage*. 99(215-225).
44. Richards, M., Hardy, R., y Wadsworth, M. (2003). Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science and Medicine*, 65, 785- 792.
45. Rippon, G. (2019). *The gendered brain*. London: The Bodley Head.
46. Rodríguez Álvarez, M., & Sánchez Rodríguez, J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, 20 (2), 175-186.
47. Rosario, E., & Pike, C. (2008). Androgen regulation of  $\beta$ -amyloid protein and the risk of Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*, 57(2), 444-453.
48. Rosario, E.R., Chang, L., Head, E.H., Stanczyk, F.Z., Pike, C.J. (2011). Brain levels of steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease.
49. Ruigrok, A., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J., Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 39, 34-50.
50. Schuff, N., Woerner, N., Boreta, L., Kornfield, T., Shaw, L., & Trojanowski, J. et al. (2008). MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*, 132(4), 1067-1077. doi: 10.1093/brain/awp007

51. Squire, L. and Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386. doi:10.1126/science.1896849
52. Squire, L.R., Stark, C.E. and Clark, R.E. (2004) The Medial Temporal Lobe. *Annual Reviews Neuroscience*, 27, 279-306. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
53. Tan, A., Ma, W., Vira, A., Marwha, D., & Eliot, L. (2016). The human hippocampus is not sexually-dimorphic: Meta-analysis of structural MRI volumes. *Neuroimage*, 124, 350-366. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.050
54. Vermeulen, A., Kaufman, J.M. & Giagulli, V.A. (1996) Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, (81), 1821–1826.
55. Vermeulen, A., Kaufman, J.M., Giagulli, V.A., (1996). Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81 (5), 1821-1826.
56. Wagner, A.D., Schacter, D.L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A.M., Rosen, B.R., Buckner, R.L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281, 1188-1191.
57. Weis, S., Klaver, P., Reul, J., Elger, C.E., Fernández, G. (2004). Temporal and cerebellar brain regions that support both declarative memory formation and retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 256-267.
58. What is the difference between sex and gender? (2004). Retrieved from <http://www.med.monash.edu.au/gendermed/sexandgender.html>
59. Wilson, R.S., Barnes, L.L. y Bennett, D. (2003) Assessment of Lifetime Participation in Cognitively Stimulating Activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 25, 634-643.

6.Apéndice  
Apéndice A:

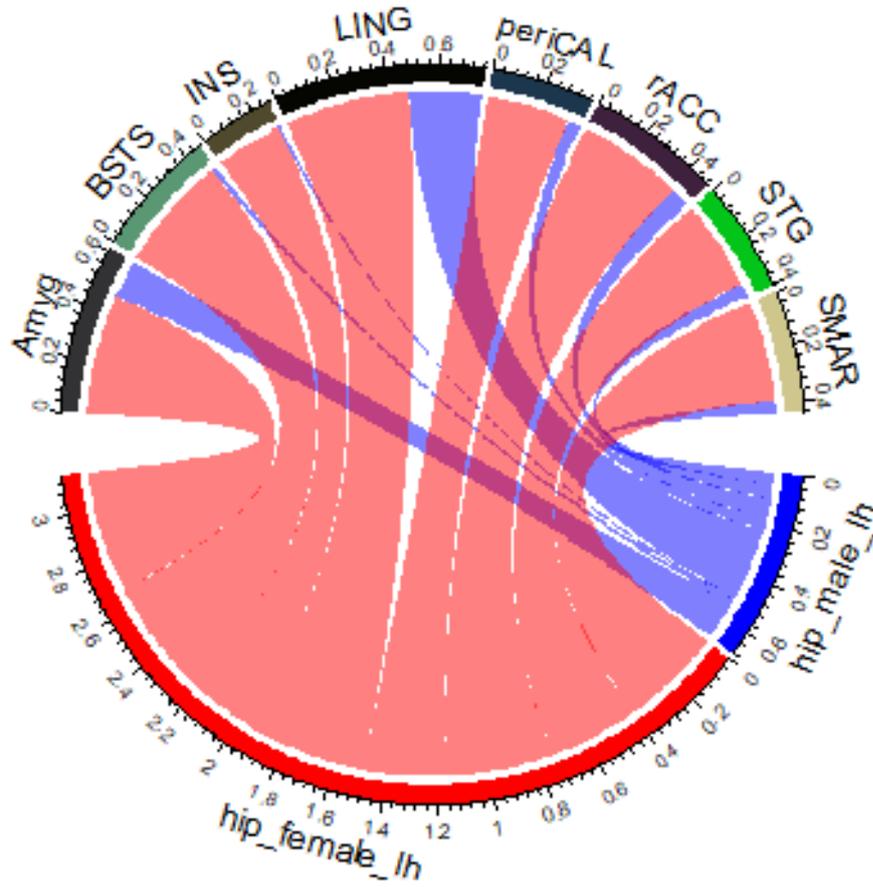


Figura 2: Diferencias en la covarianza estructural del hipocampo izquierdo entre hombres y mujeres.