



DIMORFISMO SEXUAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

TRABAJO FIN DE GRADO DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Cognitiva, Social y Organizacional

Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de La Laguna

Alumna: Ángeles Daura García González

Tutor académico: Niels Janssen

Curso académico: 2018/2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	26

RESUMEN

El propósito del trabajo es comparar la diferenciación sexual entre hombres y mujeres en el cerebro. Numerosos estudios acerca de la Enfermedad de Alzheimer corroboran que es una enfermedad más común en mujeres que en hombres. Puesto que hombres y mujeres difieren en numerosos aspectos físicos, como el pelo, la altura o las características sexuales secundarias, así como diferencias en el comportamiento o en procesos moleculares y celulares que influyen en las funciones de las distintas estructuras del cerebro, cabe la posibilidad de pensar que existen diferencias en el cerebro entre hombres y mujeres, en concreto en áreas relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer.

Por ello en este estudio nos hemos centrado en áreas específicas como el hipocampo o la corteza entorrinal, relacionadas con dicha enfermedad. Existen estudios que afirman que el tamaño del Hipocampo varía en función del sexo, siendo el de los hombres de un tamaño mayor que el de las mujeres. Sin embargo, estos estudios no han tenido en cuenta el tamaño total del cerebro, ya que en una cabeza grande, cabe esperar que tanto el hipocampo como el resto de estructuras también sean grandes en comparación con el hipocampo y estructuras de una persona con la cabeza pequeña. Por ello en nuestro trabajo hemos realizado, por un lado, un Modelo de Regresión Simple en el cual se muestra como cambia el volumen del Hipocampo en base al sexo, y por otro lado, un Modelo de Regresión Múltiple, en el que se añade la variable volumen total del cerebro, con el objetivo de comprobar si el cambio del volumen del hipocampo se debe realmente al sexo o si por el contrario es consecuencia del tamaño total del cerebro.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, dimorfismo sexual, hipocampo, cerebro, volumen, resonancia magnética.

ABSTRACT:

The purpose of the work is to compare the sexual differentiation between men and women in the brain. Numerous studies of Alzheimer's disease corroborate that it is a disease more common in women than in men. Since men and women differ in many physical aspects, such as beauty, height or secondary sexual characteristics, as well as differences in behavior or in molecular and cellular processes that influence the functions of the different structures of the brain, it may be thought that there are differences in the brain between men and women, specifically in areas related to Alzheimer's disease.

That is why in this study we have focused on specific areas such as the hippocampus or the entorhinal cortex, related to that disease. Studies indicate that the size of the hippocampus varies according to sex, being that of men of a larger size than women. However, these studies have not taken into account the total size of the brain, as in a large head, it can be expected that both the hippocampus and other structures are also large compared to the hippocampus and structures of a person with a small head. That is why in our work we have done, on the one hand, a Simple Regression Model in which we show how the volume of the hippocampus changes based on sex, and on the other hand, a Multiple Regression Model, in which the total volume variable of the brain is added, in order to check whether the change in volume of the hippocampus is actually due to sex or whether it is due to the total size of the brain.

Key words: Alzheimer's disease, sexual dimorphism, hippocampus, brain, volume, magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

En artículos como en el de Martínez-Morga, Navarro-Cremades y Martínez (2013) se ha estudiado como existe dimorfismo sexual en el cerebro. El órgano más complejo de los seres humanos, del cual dependen las diferentes funciones mentales y la conducta. Es evidente que las diferencias de comportamiento entre machos y hembras son producto de la existencia de diferencias estructurales en el cerebro. La producción de las hormonas gonadales que actúan sobre sus receptores durante el desarrollo, regulan la neurogénesis y la muerte celular en regiones señaladas.

La conducta humana es subordinada por la actividad del cerebro, cuya función es resultado de la integración de las funciones de las distintas estructuras que lo forma. Nuestra capacidad para adaptarnos al medio depende del desarrollo de las regiones anatómicas.

La conducta diferencial entre machos y hembras, incluso las diferencias individuales entre los individuos del mismo sexo, dependen de las diferencias estructurales en regiones particulares de sus cerebros. Este dimorfismo sexual en el cerebro depende del desarrollo de procesos moleculares y celulares en espacio y tiempo, que a través de una dinámica interacción con los estímulos ambientales, dan lugar al sistema nervioso central (SNC).

El desarrollo normal entre las diferencias de machos y hembras depende además del código genético, del equilibrio en la expresión. De este modo, el gen SRY, encargado de codificar la expresión del factor determinante testicular (TDF) regula hacia un desarrollo testicular, y por consiguiente, emergiendo hormonas gonadales. La producción y secreción de dicha hormona, regula el desarrollo de los caracteres sexuales primarios masculinos.

Las previamente nombradas, hormonas gonadales, actúan sobre receptores específicos, regulando el desarrollo diferencial de regiones cerebrales. Fomentando de esta forma tanto la aparición de caracteres masculinos, como la inhibición de los caracteres femeninos en el cerebro, y por consiguiente las conductas sexuales e identidad de género.

Por otro lado, la ausencia de testosterona en el embrión desencadena el desarrollo hacia el ovario y órganos genitales femeninos, así como, regiones cerebrales dimorfitas hacia características femeninas. Un desarrollo adecuado exige un menor número de hormonas. Andrógenos y progesterona adquieren un papel menos en del desarrollo del dimorfismo sexual en el cerebro.

Por lo tanto existen dos procesos regularizados por la presencia de hormonas gonadales. En un primer lugar el desarrollo de los órganos genitales, y en segundo lugar, las diferencias cerebrales.

En cuanto a las regiones dismórficas del cerebro, en el cerebro masculino, la testosterona producida en los testículos, llega al cerebro en forma de estradiol, donde actúa sobre los receptores de las neuronas. El estradiol regula procesos celulares que subyacen al desarrollo del dimorfismo sexual en núcleos y áreas cerebrales que dirigen el comportamiento sexual. También actúa sobre procesos básicos, como la proliferación o la muerte celular, a través de mecanismos genéticos y epigenéticos. Como resultado se obtiene unas regiones masculinizadas, esto se traduce entre otras cosas en un mayor número de neuronas del hipocampo y la amígdala. Sin embargo, en el cerebro femenino, se produce la feminización cerebral, con características inversas a las anteriores.

¿Por qué investigar el dimorfismo sexual en el cerebro?

En investigaciones como la de Ordóñez Cambor (2009), se hace referencia a como existe un aumento en la población de enfermedades neurodegenerativas, llevando a un aumento de interés por el estudio del cerebro envejecido. Tanto durante el envejecimiento normal como el que se produce en la Enfermedad de Alzheimer, conllevan cambios a nivel anatómico y molecular. Según este estudio se han descrito una serie de cambios en la expresión de la apolipoproteína D (apo D), cuya función es unir y transportar pequeños ligandos hidrofóbicos. En enfermedades neurodegenerativas y envejecimiento normal, se ha visto una sobreexpresión en el sistema nervioso. Los resultados de este trabajo muestran como no hay una pérdida importante en densidad neuronal en el envejecimiento normal, pero sí en la enfermedad de Alzheimer. Estas variaciones en la densidad neuronal dependen del sexo, puesto que la expresión del gen apo D aumenta con la edad solamente en mujeres, mientras que en la enfermedad de Alzheimer aumenta en ambos sexos. Este dimorfismo podría deberse a un mecanismo compensatorio que poseen las mujeres hacia el decrecimiento en neuroprotección.

Otros estudios también se han interesado por realizar investigaciones sobre los factores más frecuentes en el género femenino y como influyen en las enfermedades, en particular, el Alzheimer. Además se ha sugerido que la pérdida de estrógeno después de la menopausia puede conducir a deficiencias en el metabolismo del cerebro, lo que puede conducir a desarrollar la enfermedad de Alzheimer. (Carter et al, 2012).

Por otro lado el gen APOE4 supone un mayor daño en estructuras cerebrales como hipocampo, grosor cortical o conectividad funcional, así como una disminución en la memoria. Las mujeres con APO e4 tienen más probabilidades que los hombres para un mayor atrofia cerebral, mayor deterioro en la memoria y un metabolismo cerebral más bajo. Además de tener más

probabilidades de desencadenar deterioro cognitivo leve. Existe por lo tanto una coexistencia entre el sexo femenino, el gen Apo E4 y la edad avanzada, lo cual se podría considerar factores desencadenantes para la enfermedad de Alzheimer. (Hernández & López, 2016).

En las mujeres los estrógenos desempeñan un papel relevante en el crecimiento neuronal, sus receptores se encuentran en el hipocampo y corteza cerebral, los cuales interactúan con factores de crecimiento, promoviendo el crecimiento de dendritas y axones. Tras la menopausia, los niveles de estrógenos decrecen, explicando el aumento en prevalencia e incidencia en Alzheimer.

Nuestra investigación se centra principalmente en estudiar el dimorfismo sexual que existe en el cerebro, a través de imágenes de resonancia magnética realizada a una muestra de participantes voluntarios.

Como previamente se ha nombrado existe un dimorfismo sexual en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, enfermedad del Parkinson o Esclerosis Lateral Amiotrófica. En todas ellas existe una prevalencia hacia un determinado sexo. (De Pipaón & Larumbe, 2001)

Por ello en nuestra investigación hemos querido estudiar que aspectos en el cerebro son los que influyen en dichas enfermedades, en función del sexo biológico. Particularmente nos hemos centrado en investigar la Enfermedad de Alzheimer, por ello las áreas que vamos a estudiar son el Hipocampo y la Corteza entorrinal.

Enfermedad de Alzheimer.

Un papel relevante de los Lóbulos temporales mediales es desempeñar en procesamiento de la memoria declarativa o el proceso de consolidación. La

enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por una progresiva degeneración de neuronas del cerebro. El Alzheimer produce demencia, un estado de confusión que se define por la pérdida de capacidad para aprender información nueva y recordar conocimientos previamente adquiridos. Se estima que afecta al 50% de personas con más de 85 años. Se conoce que la demencia no es una consecuencia inevitable de la edad, como se creía antes, sino que es un signo de enfermedad en el cerebro. Esta enfermedad avanza de una manera inevitable, afectando en primer lugar a la mente, y posteriormente al control de funciones corporales básicas, y finalmente a la vida, por ello la enfermedad es mortal. (Bear, Connors, Paradiso, Nuin, Guillén & del Sol Jaquotot, 2008).

La EA se caracteriza por la alteración del citoesqueleto de las neuronas de la corteza cerebral, siendo una región esencial para las diferentes funciones cognitivas. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1907 por el médico alemán A. Alzheimer en un artículo llamado “Una enfermedad característica de la corteza cerebral”.

La gravedad se correlaciona con el número y la distribución de lo que se conoce como *ovillos neurofibrilares*. En la EA, la *tau* se separa de los microtúbulos y se acumula en el soma, esta alteración provoca que se altere el citoesqueleto, haciendo que los axones se debiliten impidiendo un flujo de información normal.

También existe otra proteína llamada *amiloide*, que se acumula en el cerebro de personas con EA. El consenso actual es que la secreción anormal de amiloide por las neuronas, constituye el primer paso en el proceso que conllevará a la formación de ovillos neurofibrilares y por consiguiente a la demencia. Las intervenciones actuales se centran en estrategias que reduzcan el depósito de amiloide en el cerebro.

Hipocampo:

La EA comienza afectando a áreas cerebrales implicadas en los procesos de memoria, afectando inicialmente al hipocampo, por ello en este estudio nos hemos centrado en dicha área específica.

En el lóbulo temporal medial existe un conjunto de estructuras interconectadas que poseen gran importancia a la hora de la consolidación de la memoria declarativa. Dichas estructuras son el hipocampo, las áreas corticales próximas a él y las vías que conectan esas estructuras con otras áreas del cerebro. (Bear, Connors, Paradiso, Nuin, Guillén & del Sol Jaquotot, 2008).

El hipocampo deriva de la región medial del telencéfalo, y tiene un papel relevante en la adquisición de aprendizaje espacial y en la consolidación de la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. Es una estructura situada en el lóbulo temporal, ventral al hipocampo se encuentran tres regiones relevantes que rodean el surco rinal: la corteza entorrinal, que ocupa la cara medial; la corteza perirrinal, que se encuentra en la cara lateral; y la corteza parahipocámpica, que se sitúa lateral al surco rinal.

Como podemos ver en Junque y Barroso, (2014), ya en el siglo XX se puso en manifiesto la existencia de diversos tipos de memorias correspondientes a diferentes sistemas cerebrales. Una lesión en áreas específicas del cerebro puede producir disfunciones en un tipo de memoria y no en otro. Así por ejemplo, las lesiones bilaterales del hipocampo producen una grave alteración de la capacidad de registro de la memoria para los hechos de la vida cotidiana, pero sin embargo, no altera la memoria inmediata ni la memoria operativa.

Actualmente se reconoce que lesiones en el hipocampo alteran la memoria episódica. (Strange, Fletcher, Henson, Friston y Dolan, 1999). Sin embargo el papel preciso del hipocampo en dicha memoria resulta complicado.

El hipocampo es una de las primeras regiones que se afectará, en la Enfermedad de Alzheimer. Provocando confusión y afectando a la memoria. Su funcionamiento es clave para la formación de nuevas memorias y para los procesos de aprendizaje. Es por ello que durante las primeras fases del Alzheimer, las personas muestran dificultad para recordar información o sucesos que han ocurrido de forma reciente, mientras que por el contrario la información o sucesos ocurridos en el pasado, se muestran preservados. La afectación sucesiva de diferentes áreas cerebrales provocará la manifestación de otros síntomas, como cambios en la personalidad y en la conducta, alteraciones en la capacidad para tomar decisiones o dificultades para comunicarse y relacionarse con los demás.

En la siguiente Figura 1 podemos observar tres imágenes del cerebro, en las que se ve representada la corteza entorrinal en color verde, y el hipocampo representado en color rojo.

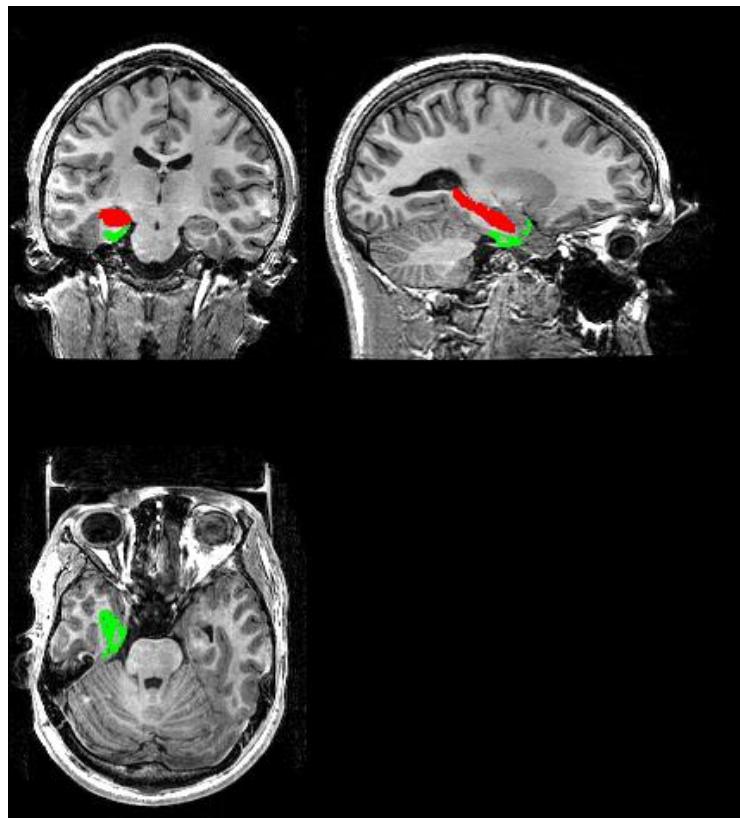


Figura 1. Foto de la corteza entorrinal y el hipocampo.

En la figura 2, podemos observar una imagen de un análisis comparativo de los métodos de evaluación en enfermedad de Alzheimer.

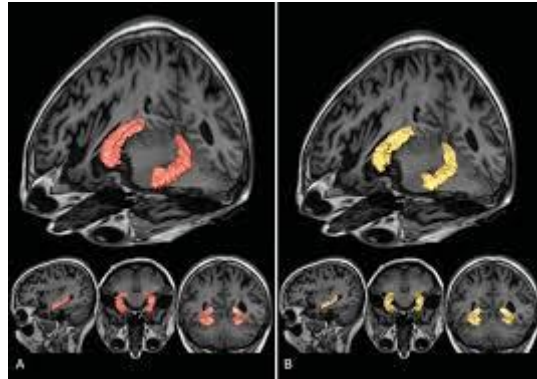


Figura 2. Volumetría hipocampal.

Estudios previos

En primer lugar, en el estudio de Persson, Spreng, Turner, Herlitz, Morell, Stening, y Söderlund (2014), se centran en las diferencias sexuales en la memoria episódica y la memoria espacial. Dado que las diferencias son habituales, suscita en los autores que puede haber diferencias en las estructuras cerebrales relacionadas. Se encargaron de evaluar las diferencias entre hombres y mujeres con respecto al volumen del hipocampo y la covarianza estructural con el resto del cerebro, además consideraron por separado el hipocampo anterior (aHC) y el posterior (pHC). Las conclusiones de esta investigación sugieren que los patrones de covarianza difieren en función del sexo, siendo el patrón anterior el encontrado en las mujeres y el posterior encontrado en los hombres.

Otros estudios que afirman las diferencias en función del sexo son como los de los autores Filipek, Richelme, Kennedy, y Caviness Jr, (1994). Realizaron a través de imágenes de resonancia magnética tridimensional cuatro objetivos. El primero de los objetivos es caracterizar el volumen del cerebro completo y

subestructuras, el segundo objetivo es explorar simetría volumétrica en las estructuras bilaterales, el tercero considerar en que medida las medidas de volumen son dimorfas en los cerebros masculinos y femeninos, y por último proporcionar una base de datos volumétricos para el cerebro adulto joven. Los resultados afirmaron que los cerebros masculinos eran más grandes que los femeninos con diferencias significativas. En las mujeres además, había menos sustancia blanca cerebral y un volumen de caudado inferior frente a los hombres. Como conclusión, estas cuatro medidas predijeron el género en el 85% de los participantes, aunque sin diferencias en el análisis de simetría estructural.

Por otro lado Giedd, JN, Vaituzis, AC, Hamburger, SD, Lange, Rajapakse, JC, Kaysen y Rapoport, JL (1996), observaron cambios en la maduración ligados al sexo en los volúmenes de estructuras temporales, con un aumento significativo de la amígdala izquierda en los hombres y por el contrario un aumento significativo en el hipocampo derecho en las mujeres. Estos resultados son consistentes con otros estudios que indican la capacidad de respuesta hormonal de estas estructuras.

Tras la contrariedad de estudios que afirmaban diferencias causadas por el género y otros que apoyaban que la causa era el tamaño del cerebro en general, Tang, Jiao, Wang, y Lu (2013) pretendían determinar cuales eran los efectos principales de las diferencias de volumen en la materia gris (GM). Y concluyeron que tanto el género como el tamaño del cerebro contribuyen de manera independiente a la distribución volumétrica de las diferentes áreas del cerebro humano.

Existen numerosos estudios como los realizados por Tan, Ma, Vira, Marwha y Eliot (2016), los cuales llevaron a cabo el primer metanálisis de la diferencia en el volumen del hipocampo (VHC) entre hombres y mujeres, para comprobar si dicha estructura es dimórfica sexualmente. Utilizaron un total de 4418

participantes con AVC no corregidos y 2183 participantes con AVC corregidos por las diferencias individuales en el volumen total del cerebro (TBV). Los resultados obtenidos mostraron como en grupo de participantes donde no se había corregido las diferencias individuales del volumen total del cerebro, el VHC en los hombres era significativamente mayor que en las mujeres, con valores g de Hedges de 0.545 para hipocampo izquierdo, 0.526 para hipocampo derecho y 0.557 para hipocampo bilateral. Por el contrario, en este estudio, los resultados del grupo donde se produjo la corrección de diferencias individuales en TBV, no mostraron diferencias significativas en base al sexo en los AVC izquierdo y derecho, (valores entre +0.011 y -0.206).

Otros autores como Perlaki, Orsi, Plozer, Altbacker, Darnai, Nagy, SA, y Bogner (2014) también interesados en comprobar si existe diferencias de género en el volumen del hipocampo a través de volumetría de MRI automatizada y morfometría basada en voxel (VBM) utilizando tanto un modelo lineal general como estrategias de corrección. Los datos mostraron al igual que en el estudio anterior que el volumen de hipocampo es mayor en los hombres frente a las mujeres, pero tras realizar el ajuste de tamaño de la cabeza, dichas diferencias desaparecen.

Estos estudios en los que se muestra que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ha servido como motivación a otros autores para el estudio de otras áreas como el volumen de la amígdala. (Marwha, Halari & Eliot, 2017). Los resultados de este estudio muestran en la misma línea que el anterior, que el volumen de la amígdala no corregida es aproximadamente un 10% mayor en los hombres, con un efecto de diferencia de sexo agrupado de $g = 0.581$ para la amígdala derecha ($\kappa = 28$, $n = 2022$), 0.666 para la amígdala izquierda ($\kappa = 28$, $n = 2006$), y 0.876 para la amígdala bilateral ($\kappa = 16$, $n = 1585$) volúmenes (todos los valores de $p < 0,001$). Sin embargo el volumen de la amígdala corregida, señala que no es exacto hacer referencia a la amígdala como "sexualmente dimorfa". Otro estudio centrado en la amígdala e

hipocampo es el realizado por Mouiha, y Duchesne (2011), cuyo objetivo fue realizar una investigación acerca de los efectos de la edad, el sexo y el hemisferio en los volúmenes del hipocampo y de la amígdala.

Otros estudios donde también se ha obtenido como resultado que no existe relación significativa entre el sexo y el volumen del tamaño del cerebro, han sido los realizados por Jäncke, Mérillat, Liem, y Hänggi (2015). Dichos autores han comparado los volúmenes compartimentales cortical, subcortical y cerebeloso, y su interacción con el sexo y la edad. Se centraron en cuanto a la segmentación cortical (materia gris y blanca [GM y WM] que incluye el cuerpo calloso), cerebeloso (GM y WM), y volúmenes subcorticales (tálamo, putamen, pálido, caudato, hipocampo, amígdala y accumbens).

Importancia de controlar el volumen entero del cerebro

Gracias a numerosos estudios como los nombrados anteriormente, existe evidencia de lo importante que es tener en cuenta las diferencias individuales de los participantes del volumen total del cerebro, para poder establecer con exactitud que las diferencias se deben al sexo o si por el contrario se deben a otras variables. Es por ello que en nuestra investigación hemos querido resaltar la importancia de este aspecto, por consiguiente hemos realizado diferentes análisis.

En uno de ellos hemos realizado un análisis de Regresión Simple, en el que no se ha tenido en cuenta el volumen entero del cerebro de cada uno de los participantes, simplemente comparamos como cambia el volumen del hipocampo en función del sexo. Mientras en el otro análisis de Regresión Múltiple si se ha realizado la misma comparación a diferencia de que sí se ha tenido en cuenta la variable de volumen total del cerebro. Ambos análisis han dado como resultado conclusiones totalmente diferentes, demostrando lo

relevante que resulta tener en cuenta este aspecto para lograr unos resultados válidos.

Objetivos e hipótesis de nuestro estudio.

El objetivo de nuestra investigación se centra en confirmar nuestra hipótesis, de que en nuestro primer análisis existirán diferencias en el volumen del hipocampo de hombres frente a mujeres, mientras que esas diferencias por el “efecto sexo” desaparecerán al aplicar la variable tamaño total del cerebro.

METODOLOGÍA

- PARTICIPANTES

En relación a la muestra de participantes, se obtuvieron un total de 60 personas, con edades comprendidas entre los 19 y los 60 años. Fueron agrupados en dos grupos en base al sexo, con el mismo número de participantes, es decir, 30 hombres y 30 mujeres, consiguiendo que ambos grupos se encuentren equilibrados y obtener así mayor validez en los resultados. Todos ellos residentes en canarias, además fueron informados del protocolo que se iba a realizar y firmaron un consentimiento informado sobre el estudio y la política de protección de datos.

Por otro lado, con el objetivo de controlar la variable edad entre hombres y mujeres, hemos realizado una prueba t de Student, en la que el valor obtenido es estadísticamente significativo, ya que $t < 0.005$.

- INSTRUMENTOS

RESONANCIA MAGNÉTICA

En cuanto a los instrumentos utilizados en esta investigación, se encuentra por un lado la Resonancia Magnética. Es una técnica no invasiva que utiliza imanes y ondas de radio para obtener información acerca de la estructura y composición de la zona del cerebro a analizar. Dicha información será procesada por un ordenador, creando imágenes del cerebro y tejidos nerviosos.

Las resonancias magnéticas se han llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias. Los participantes se han acostado sobre una mesa, que se introducía dentro de un escáner en forma de túnel, situado en una habitación. Durante el examen la persona ha de quedarse quieta entre 30 y 60 minutos, y en la habitación de al lado se encuentra otra persona encargada de vigilar y manipular la máquina.

A través de las resonancias se han obtenido las imágenes del cerebro que hemos utilizado en este estudio.



Figura 3. Resonancia magnética.

FREESURFER

Por otro lado se ha utilizado el FreeSurfer, un programa que nos permite el análisis de datos de neuroimagen. Realiza representaciones de la superficie de la corteza cerebral, creando automáticamente modelos de las estructuras microscópicas del cerebro.

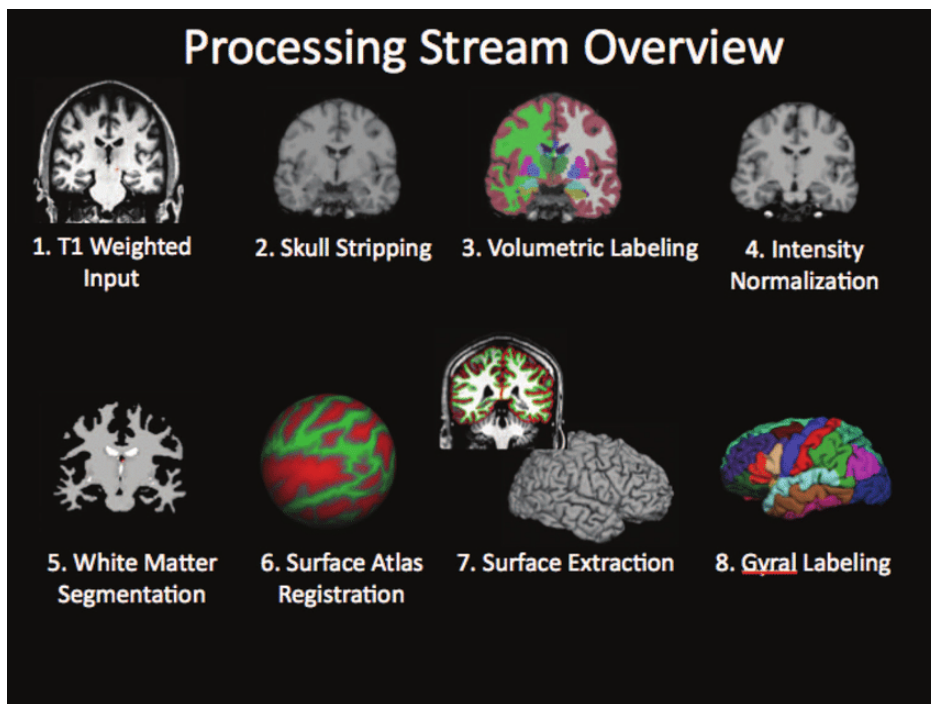


Figura 4. Visión general de la secuencia de procesamiento.

Freesurfer representa la información obtenida en las resonancias magnéticas, reconstruyendo modelos de superficie cortical, es decir, superficie límite gris-blanca y superficie pial, además de un análisis estadístico de las diferencias morfométricas. En el caso de esta investigación se ha empleado para obtener el tamaño tanto del hipocampo como del cerebro total a través de las imágenes de resonancias magnéticas de los sujetos.

MRICRON

Otro programa que se ha utilizado es MRICron, un visor de imágenes capaz de sostener varias capas, dibujar la región, generar representaciones de volumen de la zona del cerebro de interés y calcular los datos estadísticos. Este programa nos permite seleccionar el área o estructura que queremos visualizar, a través de un color, mostrándonos de una manera clara, tanto la ubicación en el cerebro como la forma y tamaño. Además nos va a permitir una imagen del cerebro desde diferentes cortes, como los presentados en la Figura 5, en la cual podemos ver la estructura del hipocampo desde un corte Sagital y en la Figura 6, podemos apreciar el hipocampo desde un corte Coronal.

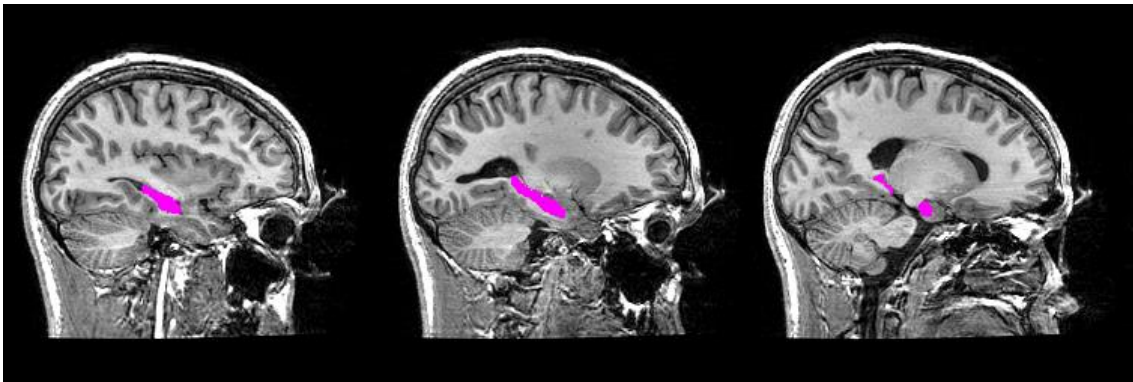


Figura 5. Hipocampo visto desde corte Sagital.

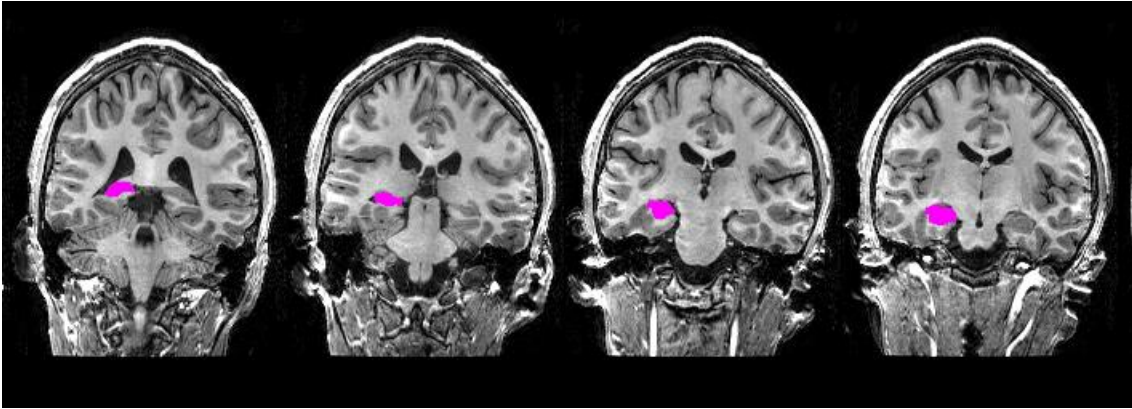


Figura 6. Hipocampo visto desde corte Coronal.

R STUDIO

Por último todos los análisis estadísticos de esta investigación se han llevado a cabo con el programa R Studio. El cual recupera los archivos y analiza los datos, para encontrar la información. Con el programa R Studio se han realizado dos análisis.

En un primer lugar un análisis de Regresión Simple, en el que se ha utilizado el volumen del hipocampo como variable dependiente, y la pertenencia al sexo como variable independiente. En segundo lugar se ha realizado un análisis de Regresión Múltiple, en el cual se introduce el tamaño total del cerebro (eTIV) como segunda variable independiente, dando lugar a un modelo de regresión múltiple con el que poder comprobar si la causa de los cambios en el hipocampo se debe al sexo o al tamaño del cerebro.

- DISEÑO

En cuanto al diseño de este trabajo, se compone por una variable independiente que es el sexo biológico de los participantes, añadiéndose

posteriormente la variable independiente volumen total del cerebro (eTIV). Por otro lado contamos con el volumen del hipocampo como variable dependiente, y para controlar posibles efectos que puedan alterar el resultado del estudio se han tenido en cuenta otra variable independiente de control como son las edades entre hombre y mujeres, a través de la realización de la prueba T de Student.

- ANÁLISIS

En nuestro estudio se llevaron a cabo dos modelos de análisis. En primer lugar un modelo de regresión simple, el cual se basa en obtener información sobre la relación que hay entre la variable independiente y la variable dependiente, es decir, como cambia el volumen del hipocampo en función del sexo.

En segundo lugar, hemos realizado un modelo de regresión múltiple. Con este modelo podemos obtener información sobre una relación lineal entre varias variables independientes y la variable dependiente. Es decir, comparar el volumen de hipocampo entre los diferentes sexos, teniendo en cuenta cual es el tamaño total del cerebro de cada uno de ellos.

RESULTADOS

En primer lugar en esta investigación se ha realizado un modelo de regresión simple que se refleja en la Tabla 1. En este análisis de Regresión Simple se ha comparado el tamaño del Hipocampo en función de la variable sexo.

Como resultado a dando un efecto significativo, siendo el volumen mayor en los hombres en comparación con las mujeres.

Variable	Estimate	Std. Error	T-Value	P-Value
Intercept	3883.01	45.17	185.961	<2e-16***
Sexo	429.22	63.88	6.719	6.83e-10***

Tabla 1. Modelo de Regresión simple

En cuanto al segundo análisis, se ha realizado un modelo de regresión múltiple que puede verse reflejado en la Tabla 2. En este análisis de Regresión Múltiple se ha comparado el tamaño del hipocampo en función de la variable sexo, pero teniendo en cuenta el tamaño total del cerebro de cara uno de los participantes.

Como resultado a este análisis, hemos obtenido que no existe efecto significativo entre el volumen del hipocampo y el sexo. Sin embargo si hemos obtenido un efecto significativo entre el tamaño entero del cerebro y el del hipocampo, ya que el valor P es más pequeño que 0.001.

Variable	Estimate	Std. Error	T-Value	P-Value
Intercept	1.698e+03	3.09e+02	5.488	2.40e-07**
eTV	1.498e-03	2.105e-04	7.119	9.46e-11***
Sexo	5.768+01	7.481e+01	0.771	0.442

Tabla 2. Modelo de Regresión Múltiple

DISCUSIÓN

Con esta investigación lo que pretendemos es contrastar todos aquellos estudios que afirman que existen diferencias en los volúmenes de las diferentes estructuras del cerebro en base al sexo. Para ello hemos utilizado una muestra de 60 participantes voluntarios de ambos sexos, concretamente 30 hombres y 30 mujeres. De cada uno de los sujetos se obtuvo unos datos de Resonancia Magnética estructural, estos datos hacían referencia tanto al volumen total del cerebro como al volumen absoluto del hipocampo. A través de esos datos obtenidos se realizaron una serie de comparaciones estadísticas por medio del programa R Studio.

Una vez realizadas las comparaciones, nuestro estudio predice que las diferencias encontradas en el volumen del hipocampo entre hombres y mujeres, siendo de mayor tamaño en los hombres, van a desaparecer en cuanto se tenga en cuenta el tamaño total del cerebro. Ya que las personas con un cabeza mayor cabe esperar que sus estructuras cerebrales sean mayor a las de una persona con una cabeza menor. Es por ello que existe evidencia de que el único efecto predictor del volumen del hipocampo, es el volumen del cerebro total, y por lo tanto no es atribuible al "efecto sexo".

La hipótesis inicial de nuestra investigación predecía que los cambios en el volumen del hipocampo provocados por ese "efecto del sexo" desaparecerían al introducir la variable volumen total del cerebro. Tras los resultados obtenidos, podemos concluir que aceptamos nuestra hipótesis nula.

Con dichos resultados se demuestra, la importancia que de tener en consideración esta variable para obtener unos resultados fiables, así como en otros estudios en paralelo como el metanálisis llevado a cabo por Tan, Ma, Vira, Marwha, y Eliot (2016), cuyos resultados apoyan que el grupo donde eran

corregidas las diferencias individuales del volumen total del cerebro, disminuían las diferencias encontradas entre hombres y mujeres en el grupo no corregido.

También estudios llevados a cabo con datos de volumetría de MRI automatizados y morfometría basada en voxel, en los cuales tras realizar el ajuste de tamaño total de la cabeza, las diferencias desaparecían. (Perlaki, Orsi, Plozer, Altbacker, Darnai, Nagy, SA, & Bogner, 2014).

Estos estudios se han extendido al interés de conocer si además del hipocampo, existen otras estructuras cuyo volumen cambie en función del sexo, como los llevados a cabo por Marwha, Halari, y Eliot, (2017), o por Mouiha, y Duchesne, (2011), centrados en la Amígdala. A pesar de ser otra estructura diferente, los resultados obtenidos en ambos estudios muestran que donde no es corregido el efecto del tamaño total del cerebro, sí se encuentran diferencias significativas en función de sexo al que pertenece la persona. Sin embargo, en los que si es corregido, esas diferencias desaparecen.

¿Existen por lo tanto diferencias en nuestra área objeto de estudio?

Las numerosas investigaciones nombradas con anterioridad junto con la investigación actual, afianza nuestra predicción y por consiguiente en nuestra área objeto de estudio, el hipocampo, podemos afirmar que no existe dimorfismo sexual. Es por ello que cabe resaltar la gran importancia que tiene contar con controles estadísticos más apropiados a la hora de responder acerca de la causa del volumen del hipocampo.

A raíz de esto, el motivo de las diferencias en los procesos cognitivos entre hombres y mujeres, así como las diferencias en enfermedades neurodegenerativas, cabría esperar que causas puedan venir determinadas por

la interacción de diversas variables, el entorno que rodea a las personas y las experiencias vividas, así como factores socioeconómicos, culturales o sociales.

Limitaciones y sugerencias para futuros estudios.

Nuestra investigación no está libre de limitaciones. En un primer lugar podríamos encontrar una limitación asociada a la *metodología utilizada*, este estudio se ha basado fundamentalmente en datos cuantitativos obtenidos de las resonancias magnéticas. Hubiera sido recomendable realizar además otros análisis cualitativos que pudieran interferir en el tamaño del hipocampo o estructuras cerebrales, como por ejemplo saber si los participantes poseen o no enfermedades físicas o mentales, la dominancia manual o factores socioculturales y experiencias, que puedan interactuar con los factores biológicos, es decir, estudiar si existe influencia o aspectos relevantes que puedan interferir en la plasticidad cerebral.

Por otro lado, otra posible limitación con respecto a la *población utilizada*, nuestra muestra posee un número pequeño de personas, por lo que podría haber dificultades a la hora de identificar posibles problemas que a priori su efecto es pequeño, y por lo tanto no llegar a ser una muestra del todo representativa. Así como la edad de los sujetos, donde el grupo de los jóvenes lo componen sujetos con edades entre los 19 y los 20 años, el grupo de los mayores sin embargo, posee un amplio rango de edad siendo sujetos con edades comprendidas entre los 27 a los 60 años. No obstante, de cara a futuros estudios, es recomendable recurrir a una muestra de sujetos más grande y así poder generalizar los datos.

Conclusión sobre el estudio.

En las mujeres existe una alta predominancia a poseer la Enfermedad de Alzheimer, puesto que hombres y mujeres difieren en numerosos aspectos físicos, como el bello, la altura o las características sexuales secundarias, así como diferencias en el comportamiento o en procesos moleculares y celulares que influyen en las funciones de las distintas estructuras del cerebro, cabe la posibilidad de sospechar acerca de factores que pueden ser los responsables en la aceleración de la enfermedad. Cabe destacar que no se puede negar la importancia de los factores psicosociales en la influencia del cerebro, provocando una interacción recíproca y dinámica.

BIBLIOGRAFÍA

Andreano, JM, y Cahill, L. (2009). Influencias del sexo en la neurobiología del aprendizaje y la memoria. *Aprendizaje y memoria*, 16 (4), 248-266.

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., Nuin, X. U., Guillén, X. V., & del Sol Jaquotot, M. J. (2008). *Neurociencia: la exploración del cerebro*. Wolters Kluwer Health España/Lippincott Williams & Wilkins.

Cahill, L. (2014, marzo). Igual ≠ lo mismo: diferencias de sexo en el cerebro humano. En *Cerebrum: el foro de Dana sobre ciencia del cerebro* (Vol. 2014). Fundación Dana.

Cambor, C. O. (2009). *Diferencias sexuales en la expresión de la apolipoproteína d en el sistema nervioso central humano y su papel en la neurodegeneración* (Doctoral dissertation, Universidad de Oviedo).

Carter et al., (2012). Historia de la Enfermedad de Alzheimer. Asociación Koreana Demencia, 15(4), 115-121

De Pipaón, I. S., & Larumbe, R. (2001). Programa de enfermedades neurodegenerativas. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 24, pp. 49-76).

Dr. Ananya Mandal, M. (2019). Funciones del hipocampo. Retrieved from [https://www.news-medical.net/health/Hippocampus-Functions-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Hippocampus-Functions-(Spanish).aspx)

Filipek, PA, Richelme, C., Kennedy, DN, y Caviness Jr, VS (1994). El cerebro humano adulto joven: un análisis morfométrico basado en MRI. *Corteza cerebral* , 4 (4), 344-360

Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimagen*, 62 (2), 774-781.

Giedd, JN, Castellanos, FX, Rajapakse, JC, Vaituzis, AC, y Rapoport, JL (1997). Dimorfismo sexual del cerebro humano en desarrollo. *Avances en neuro-psicofarmacología y psiquiatría biológica* , 21 (8), 1185-1201.

Giedd, JN, Castellanos, FX, Rajapakse, JC, Vaituzis, AC, y Rapoport, JL (1997). Dimorfismo sexual del cerebro humano en desarrollo. *Avances en neuro-psicofarmacología y psiquiatría biológica* , 21 (8), 1185-1201.

Giedd, JN, Snell, JW, Lange, N., Rajapakse, JC, Casey, BJ, Kozuch, PL, ... y Rapoport, JL (1996). Imagen de resonancia magnética cuantitativa del desarrollo del cerebro humano: edades 4-18. *Corteza cerebral* , 6 (4), 551-559.

Giedd, JN, Vaituzis, AC, Hamburger, SD, Lange, N., Rajapakse, JC, Kaysen, D., & Rapoport, JL (1996). RMN cuantitativa del lóbulo temporal, amígdala e hipocampo en el desarrollo humano normal: edades de 4 a 18 años. *Journal of Comparative Neurology* , 366 (2), 223-230.

Goldstein, JM, Seidman, LJ, Horton, NJ, Makris, N., Kennedy, DN, Caviness Jr, VS, y Tsuang, MT (2001). Dimorfismo sexual normal del cerebro humano adulto evaluado por imágenes de resonancia magnética in vivo. *Corteza cerebral*, 11 (6), 490-497.

Grossner, E. (2018). *Visión general de la secuencia de procesamiento de la función de reconversión de FreeSurfer utilizada para extraer volúmenes de materia gris.* [Image].

Gur, RC, Turetsky, BI, Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., y Gur, RE (1999). Diferencias sexuales en el cerebro gris y la materia blanca en adultos jóvenes sanos: correlaciones con el rendimiento cognitivo. *Journal of Neuroscience* , 19 (10), 4065-4072.

Hernán, C., Rollan, C. E., Ventrice, F., Calandri, I. L., Farez, M. F., Yañez, P. (2018). *Volumetría hipocampal* [Image].

Hernández, C., & Lopez, S. (2016). Alzheimer. Guía práctica para conocer, comprender y convivir con la enfermedad (Ed. rev.).

Hernández, J. D. O., Aguilar, E. J., & García, F. G. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Rev Med UV*, 21-28.

Jäncke, L., Mérillat, S., Liem, F., y Hänggi, J. (2015). Tamaño del cerebro, sexo y envejecimiento del cerebro. *Mapeo del cerebro humano*, 36 (1), 150-169.

Junque, C., & Barroso, J. (2014). Manual de neuropsicología (pp. 97-123). Madrid. *España: Editorial Síntesis*.

Martínez, J. A., Izquierdo, A. Y., & Gardel, B. G. (2004). Estudio de costes en la enfermedad de Alzheimer. *Revista clínica española*, 204(2), 64-69.

Martinez-Morga, M., Navarro-Cremades, F., & Martinez, S. (2013). Desarrollo del dimorfismo sexual en el cerebro: el origen de la identidad y la conducta sexual. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana*, 30(4), 12-17.

Martinez-Morga, M., Navarro-Cremades, F., & Martinez, S. (2013). Desarrollo del dimorfismo sexual en el cerebro: el origen de la identidad y la conducta sexual Sexual dimorphism development in the brain: the origin of sexual identity and behavior

Marwha, D., Halari, M., y Eliot, L. (2017). El metanálisis revela una falta de dimorfismo sexual en el volumen de la amígdala humana. *Neuroimagen* , 147 , 282-294.

Mouiha, A., y Duchesne, S. (2011). Análisis del volumen de la amígdala y el hipocampo de varias décadas: variabilidad igual y efecto de edad limitado. *Cartas de neurociencia*, 499 (2), 93-98.

Nopoulos, P., Flaum, M., O'Leary, D., y Andreasen, NC (2000). Dimorfismo sexual en el cerebro humano: evaluación del volumen del tejido, composición del tejido y anatomía de la superficie mediante imágenes de resonancia magnética. *Investigación en psiquiatría: neuroimagen* , 98 (1), 1-13.

Ordóñez Camblor, C. (2009). Diferencias sexuales en la expresión de la apolipoproteína D en el sistema nervioso central humano y su papel en la neurodegeneración.

Perlaki, G., Orsi, G., Plozer, E., Altbacker, A., Darnai, G., Nagy, SA, ... y Bogner, P. (2014). ¿Hay diferencias de género en el volumen del hipocampo después de la corrección del tamaño de la cabeza? Un estudio morfométrico volumétrico y voxel. *Cartas de neurociencia* , 570 , 119-123.

Persson, J., Spreng, RN, Turner, G., Herlitz, A., Morell, A., Stening, E., y Söderlund, H. (2014). Diferencias sexuales en volumen y covarianza estructural del hipocampo anterior y posterior. *Neuroimagen* , 99 , 215-225.

Piamba, Z., & Milena, A. (2018). Factores asociados al alzhéimer en mujeres entre 60 y 85 años de Colombia.

Reuiz, J. (2019). *Resonancia Magnética* [Image]. Retrieved from <https://www.levante-emv.com/comunitat-valenciana/2019/02/20/juridic-da-luz-verde-sanidad/1838181.html>

Rorden, C. (2007). Mricron [software informático].

Schlaepfer, TE, Harris, GJ, Tien, AY, Peng, L., Lee, S., y Pearlson, GD (1995). Diferencias estructurales en la corteza cerebral de sujetos sanos femeninos y masculinos: un estudio de resonancia magnética. *Investigación en psiquiatría: neuroimagen* , 61 (3), 129-135

Strange, BA, Fletcher, PC, Henson, RNA, Friston, KJ y Dolan, RJ (1999). Segregando las funciones del hipocampo humano. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*, 96 (7), 4034-4039.

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.

Tang, T., Jiao, Y., Wang, X., y Lu, Z. (2013). Efectos de género frente al tamaño del cerebro en los volúmenes de materia gris subcortical en el cerebro humano. *Cartas de neurociencia*, 556, 79-83.