

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Psicología

**Relación entre dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo y la Enfermedad de Alzheimer (EA).**

Relationship between sexual dimorphism in the structural covariance of the hippocampus and Alzheimer's disease (AD).

**Yanira Martín Burgueño**

Tutor: Niels Janssen

Facultad de Psicología y Logopedia

Curso 2018-19

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	5-11
1.1 Dimorfismo sexual .....	5-6
1.2 Dimorfismo sexual cerebral .....	6-7
1.3 Relevancia de las diferencias estructurales cerebrales .....	8
1.4 Enfermedad de Alzheimer (EA) .....	9
1.5 Hipocampo .....	9-10
1.6 Hipótesis de estudio .....	10-11
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	11-17
<b>2.2 Participantes</b> .....	11-12
<b>2.3 Instrumentos empleados</b> .....	12-14
2.3.1 Resonancia Magnética .....	12-13
2.3.2 Freesurfer .....	13
2.3.3 MRÍcron .....	14
2.3.4 R .....	14
<b>2.4 Diseño</b> .....	15
<b>2.5 Procedimiento y Análisis</b> .....	15-17
<b>3. RESULTADOS</b> .....	17-18
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	18-21
<b>5. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	22-25

## RESUMEN

Las redes estructurales juegan un papel primordial en la dispar epidemiología de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en el Alzheimer, cuya enfermedad está ampliamente relacionada con el hipocampo. El objetivo de este estudio se centra en investigar los efectos que tiene el sexo sobre la covarianza estructural del hipocampo y el resto de estructuras cerebrales. Para ello, se recogieron imágenes cerebrales por Resonancia Magnética (RM) de 60 voluntarios sanos de entre 19 y 60 años. Posteriormente, se construyó la covarianza estructural al correlacionar las varianzas de los volúmenes de materia gris entre el hipocampo y otras regiones del cerebro, tanto en el hemisferio izquierdo como el derecho en cerebros masculinos y femeninos. Finalmente, se encontraron diferencias en la covarianza estructural en ambos hemisferios, siendo las mujeres las que mayor número de la misma presentaban.

**Palabras clave:** redes estructurales, hipocampo, Alzheimer y covarianza estructural.

## ABSTRACT

The structural networks play a major role in the different epidemiology of neurodegenerative diseases, especially in Alzheimer's, whose disease is largely related to the hippocampus. The objective of this study focuses on investigate the effects that sex has on the structural covariance of the hippocampus and the rest of cerebral structures. To do this, brain images were collected by Magnetic Resonance (MR) of 60 healthy volunteers aged between 19 and 60 years. Subsequently, structural covariance was constructed by correlating the variances of gray matter volumes between the hippocampus and other regions of the brain, both in the left and right hemispheres in male and female brains. Finally, differences in structural covariance were found in both hemispheres, with women presenting the greatest number of them.

***Key words:*** Structural networks, hippocampus, Alzheimer's and structural covariance.

## 1. INTRODUCCIÓN

En 2015, aparecieron 9.9 millones de casos nuevos de demencia en todo el mundo, un caso cada 3 segundos. (“El Alzheimer en cifras”, 2016). España representa el tercer país del mundo con mayor prevalencia de Enfermedad de Alzheimer (EA), donde de cada 10 españoles fallecidos, 7 son mujeres. Una cifra escalofriante y sobrecogedora. ¿A qué se debe esto? ¿Por qué una enfermedad neurodegenerativa tan implacable afecta de forma desigual a hombres y mujeres? La insaciable búsqueda de respuestas en la literatura científica ha dado lugar a cientos de estudios que apelan a un dimorfismo sexual candente y a una consecuente incidencia desigual en la epidemiología de enfermedades neurodegenerativas. El presente estudio pretende dar respuesta en este sentido, a la dispar epidemiología actual en la EA a través de imágenes por resonancia magnética con el fin de identificar en las mismas una discrepancia en la variabilidad del volumen de materia gris del hipocampo y resto de estructuras cerebrales (covarianza estructural).

El término dimorfismo sexual hace referencia a variaciones dadas en la fisonomía del ser humano. Estas variaciones encuentran su punto de origen en la pre-concepción a través de varios estadios. El primero de ellos, determina el sexo cromosómico, XX el en caso de la mujer y XY para los hombres. El segundo estadio es el sexo gonadal. Durante este período, los órganos sexuales se van a diferenciar en ovarios si hay presencia del cromosoma X o testículos si la presencia es del cromosoma Y. Una vez formados, los ovarios secretan unas sustancias llamadas estrógenos, y los testículos andrógenos (etapa hormonal) para producir posteriormente las estructuras de los órganos internos y externos (Matud, 2019).

Arrighi (2012) encuentra en sus estudios variaciones entre el hombre y la mujer en el *peso del esqueleto adulto*, siendo de 4 kgrs en el hombre y 2,8 kgrs en la mujer, a pesar de que en ambos sexos la densidad mineral ósea es similar, los hombres tienen huesos de mayor tamaño en comparación con las mujeres y con una geometría diferente; en el *tejido adiposo visceral*, especialmente el abdominal. Los hombres presentan mayor volumen. Al contrario, ocurre con el tejido adiposo subcutáneo, donde es mayor en las mujeres, especialmente en los muslos, nalgas y mamas; y en los *dermatoglifos*, cuyo número de pliegues promedios es mayor en las palmas de la mano de la mujer. De igual modo, la Universidad de Sevilla encuentra diferencias en el tamaño de la mandíbula, siendo más grande en hombres que en mujeres (Caravaca, 2017).

Estas investigaciones aportan una lógica aparentemente sencilla, y es que un hombre y una mujer presentan una fisonomía claramente diferente determinada por un proceso continuo de cromosomas y hormonas. Ahora bien, ¿ocurre lo mismo cuando se habla del órgano más complejo del organismo del que dependen las funciones mentales y la conducta: el cerebro? Ambos sexos han evolucionado bajo algunas presiones similares y otras muchas muy diferentes. Por lo tanto, parece congruente esperar a priori que su organización cerebral sea similar en algunos aspectos y marcadamente diferente en otros (Cahill, 2006).

Allen, Bruss y Damasio (2005) en su estudio sobre diferencias estructurales cerebrales en hombres y mujeres encuentran que, en promedio, los cerebros masculinos son aproximadamente un 12% más grandes que los femeninos. Promedio que se sigue manteniendo incluso aplicando una corrección según el peso corporal.

No obstante, no sólo encuentran diferencias en el tamaño cerebral, sino también en otras estructuras como la amígdala, el centro de las emociones, y reguladora de las reacciones de agresividad, miedo y ansiedad (Rivera, 1998), cuyo volumen es un 85% mayor en hombres; la Stria Terminalis (principal conexión eferente de la amígdala) presenta un 97% más de voluminosidad en cerebros masculinos (Hines et al., 1992); la corteza orbitofrontal, “*responsable de seleccionar, unir y analizar, en base a la memoria, hechos pasados y actuales, que permiten organizar y decidir la conducta más adecuada*” (Reinoso, 2004), es más grande en mujeres (Gámez et al., 2009); o el manto cortical, cuyo grosor es mayor en cerebros femeninos (Cahill, 2006).

La sustancia gris, la sustancia blanca y el cuerpo calloso no se quedan tampoco obsoletos de diferencias. Las mujeres presentan una mayor proporción de sustancia gris, y los hombres una mayor cantidad de sustancia blanca. En relación al cuerpo calloso, una comisura inter-hemisférica encargada de conectar e intercambiar información entre las estructuras cerebrales de los distintos hemisferios (izquierdo y derecho), ha venido describiendo que su parte posterior -el esplenio- es más bulboso y significativamente mayor en mujeres que en hombres (Gámez et al., 2009). Sin embargo, actualmente varios autores evidencian que, en relación al tamaño cerebral, los hombres tienen un cuerpo calloso mayor (Allen et al., 2005).

Kimura (1987) por su parte, propone, además, una organización intra-hemisférica diferente entre hombres y mujeres. Apelando a que, en mujeres, el lenguaje y las praxias manuales están más focalmente representadas, especialmente en las zonas anteriores izquierdas, mientras que para los hombres la focalización es más difusa, con un ligero predominio de las zonas posteriores.

Ahora bien, sabiendo entonces que existe un marcado dimorfismo sexual cerebral a nivel estructural e incluso organizacional ¿qué importancia tiene estudiar sus diferencias? ¿Por qué tanto interés en las mismas? En un estudio de Verona et al., (2003) donde exploran a un grupo de individuos sanos en capacidades lingüísticas y espaciales, encuentran diferencias según el sexo. Las mujeres son mejores en aptitudes que requieren el uso de estrategias lingüísticas y los hombres en las que necesitan la utilización de estrategias espaciales. Gámez et al., (2009) explican estas diferencias acuñando a que las capacidades lingüísticas y espaciales son más asimétricas en el hombre, quienes tienen como responsable del lenguaje al hemisferio izquierdo y el reconocimiento espacial al derecho. Por el contrario, en las mujeres ambas capacidades están distribuidas más simétricamente entre ambos hemisferios.

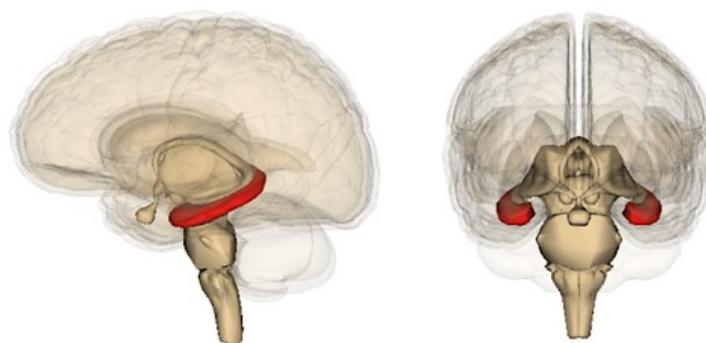
Cabe esperar y resaltar el interés de que asimetrías morfológicas cerebrales suponen diferencias funcionales, y, por ende, una distribución desigual en el conectoma del cerebro humano. No obstante, la literatura científica no recoge aún mucha información en relación a la red de conexiones anatómicas que unen los elementos neuronales del cerebro humano (Sporns et al., 2005), aunque, Ingalhalikar et al., en 2014 llegaron a descubrir en su estudio diferencias de sexo en la conectividad cerebral a través de imágenes con tensor de difusión (DTI). El mismo, sugiere que en los cerebros masculinos existe una mejor conexión intra-hemisférica, mientras que en los cerebros femeninos predomina una comunicación inter-hemisférica.

Esta posible distribución desigual en el conectoma del cerebro humano resulta de gran relevancia, pues podría explicar la epidemiología dispar que existe en la Enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es una de las enfermedades más relevantes y pronunciadas en la neuropsicopatología, pues representa una de las causas más importantes de muerte en los países desarrollados, junto con las enfermedades vasculares y el cáncer, y cuya afectación es del 65% en el caso de las mujeres frente a un 35% para el de los hombres.

Se trata de un subtipo de demencias que afecta principalmente a personas mayores, produciendo una atrofia cerebral irreversible en la sustancia blanca, y generando consecuentemente, una disminución progresiva de las funciones cognitivas (Reitz et al., 2011), especialmente la memoria.

El hipocampo, un pequeño órgano de forma curvada y alargada, cuya localización se encuentra en la parte media del lóbulo temporal del cerebro, bajo la superficie cortical, se divide en dos mitades, tomando de esta manera, ambos hemisferios del cerebro (véase Figura 1). Esta estructura es la primera en ser alcanzada por el ataque de la enfermedad de Alzheimer, y cuyo papel es determinante a la hora de formar nuevas memorias y consolidarlas.



*Figura 1.* Se visualiza el hipocampo en color rojo.

La degeneración del hipocampo consecuente de la EA provoca una barrera para recordar los hechos que se han vivido (memoria semántica) en el último minuto de vida (Gramunt y Grau, 2017), lo que dificulta la consolidación de los mismos, pues no se retienen. Sin embargo, parece idílico que, en un primer momento, la persona que padece la enfermedad de Alzheimer pueda recordar vivencias detalladas de su juventud o aquellas que ya estén ancladas a su memoria. Esto ocurre porque una vez el hipocampo haya consolidado una nueva vivencia la destina a otro lugar. No obstante, a medida que la enfermedad progresa, se van afectando también recuerdos más lejanos en el tiempo y van apareciendo nuevos síntomas relacionados con otras formas de memoria y otras funciones cognitivas.

Esta enfermedad resulta devastadora pues además de crear una dependencia total de la persona en fases más avanzadas, destruye lentamente y de forma progresiva la propia identidad del 65% de mujeres, quiénes son, quienes quieren ser, y finalmente, quiénes han sido.

La dispar incidencia en enfermedades neurodegenerativas en hombres y mujeres, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, junto con la escasa investigación existente sobre el conectoma cerebral humano, han sido impulso y acción de la presente investigación, cuya motivación se encuentra en dar una explicación a por qué las mujeres se ven mayormente afectadas por la EA.

Mechelli et al., (2005), en su estudio afirma que la densidad de la materia gris en las diferentes estructuras no debería covariar entre los individuos una vez se hayan tenido en cuenta las diferencias atribuibles al tamaño global del cerebro. Sin embargo, en contraposición a esta idea, el presente estudio tiene la intención de conocer y evidenciar una covarianza estructural desigual en cerebros masculinos y femeninos. Determinando

como covarianza estructural a la variabilidad existente entre el volumen de la sustancia gris del hipocampo y el volumen de la materia gris del resto de estructuras cerebrales.

Las redes que unen estructuras cerebrales están constituidas por fibras nerviosas cuyos cuerpos neuronales se encuentran en la sustancia gris. Parece evidente afirmar que cuantos más cuerpos neuronales, mayor número de axones (fibras nerviosas) y, por tanto, mayor conectividad. O lo que es lo mismo, mayor número de redes. En este sentido, descubrir una posible desigualdad en la covarianza estructural entre hombres y mujeres permite inferir una ausencia de correspondencia en la red de conexiones que unen los elementos neuronales del cerebro humano de ambos sexos. Concretamente, el conjunto de redes que se encuentran entre el hipocampo y el resto de estructuras cerebrales. Y a su vez, dar una explicación a la dispar incidencia en la tasa de la enfermedad de Alzheimer. Así, de la mano de la hipótesis de la presente investigación: <<*conocer si la covarianza estructural es igual en cerebros masculinos y femeninos*>>, se comparó la correspondencia de la covarianza estructural en el hemisferio izquierdo y derecho entre ambos sexos.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Participantes**

Se empleó una muestra de 60 voluntarios residentes en la isla de Tenerife. De entre ellos, 30 son hombres y 30 mujeres. El intervalo de edad recoge edades comprendidas entre 19 y 60 años, correspondiendo al grupo de hombres una media de edad de 28.9 años, y para el grupo de mujeres una media de 27.3 años (véase Tabla 1). Se estableció de esta manera, dos grupos homogéneos en sexo y edad [ $t(58) = -0.558$ ,  $p = 0.5791$ ].

En todos los casos, cabe destacar que la lateralización fue diestra.

**Tabla 1**  
***Medias de edad de los participantes***

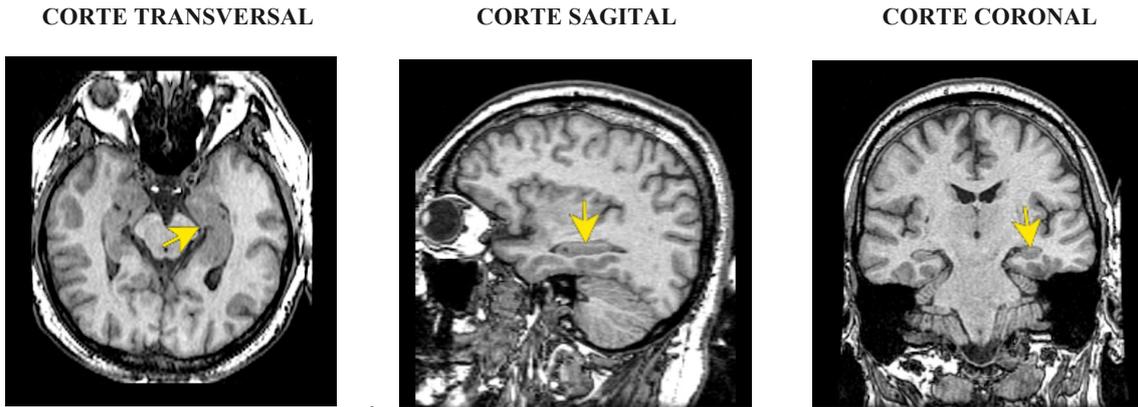
Sexo	N	Media de edad
Hombres	30	28.9
Mujeres	30	27.3

## **2.2 Instrumentos empleados**

### ***2.2.1 Resonancia Magnética.***

La resonancia magnética (RM) es actualmente la técnica de imagen más utilizada en neurociencias, especialmente en lo referente a estudios estructurales (Maestú et al, 2007). No cabe duda de que las imágenes por resonancia magnética (IRM) suponen una revolución en el estudio cerebral gracias a su resolución espacial, muy superior a técnicas precedentes, y a su análisis seguro e inocuo.

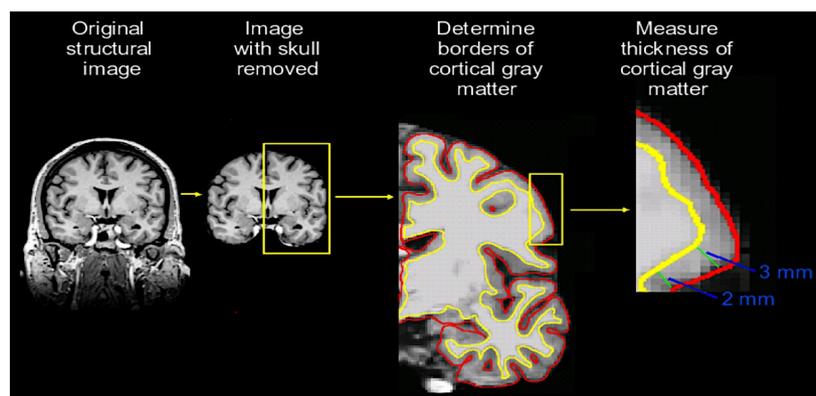
La obtención de IRM conlleva un proceso relativamente sencillo. En un primer momento, el paciente se tumba en una camilla que posteriormente se introduce hacia un imán de grandes dimensiones, similar a un túnel. En un segundo paso, con la ayuda de un emisor de radiofrecuencia, bobinas de gradiente que permiten regular el campo magnético y una antena que recoge la señal de radiofrecuencia que emite nuestro cuerpo, se recogen señales a través de un ordenador, el cuál transcribe las señales recibidas en cortes.



*Figura 2.* Cortes emitidas por una resonancia magnética que visualizan a través de una flecha amarilla la estructura del hipocampo desde ángulos diferentes. Fuente: Whole Brain Atlas, escuela médica de Harvard.

### 2.2.2 *Freesurfer.*

Constituye un paquete de software de licencia gratuita que se encarga de procesar y analizar imágenes de resonancia magnética cerebrales. En su análisis, se delimita la sustancia gris para obtener como fin último, el volumen de una determinada estructura cerebral.

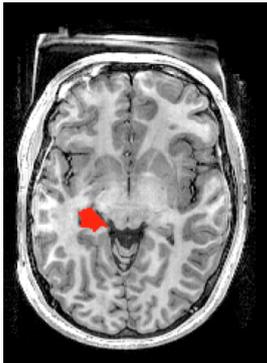


*Figura 3.* La imagen ilustra un ejemplo del proceso de análisis volumétrico de la sustancia gris. Fuente: Centro Athinoula A. Martinos para imágenes biomédicas.

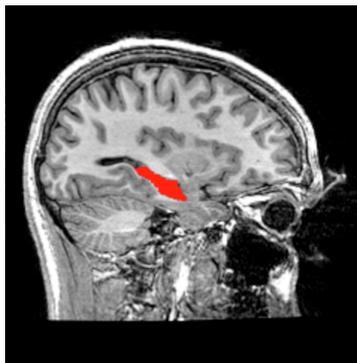
### 2.2.3 MRICron.

Representa otra herramienta de análisis y visualización para imágenes de resonancia magnética. En este caso, la principal motivación de Chris Rodern's, autor del mismo, radica en la posibilidad de obtener dibujada la región anatómica deseada.

CORTE TRANSVERSAL



CORTE SAGITAL



CORTE CORONAL

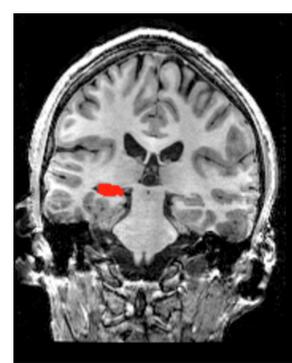


Figura 4. Los tres cortes ilustran la región anatómica del hipocampo dibujada por el programa MRICron.

### 2.3.4 R.

Es un programa de análisis estadístico y realización de gráficos. Se distribuye gratuitamente bajo la licencia de GNU General Public Licence y está disponible para los sistemas operativos de Window, OsX y Linux. Funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que permiten llevar a cabo diferentes análisis con la llamada a funciones muy simples, a través del ULLRToolbox, una caja de herramientas que facilita el complejo lenguaje de la programación y que devuelven los resultados agrupados en una sola salida (Hernández, 2015).

## **2.4 Diseño**

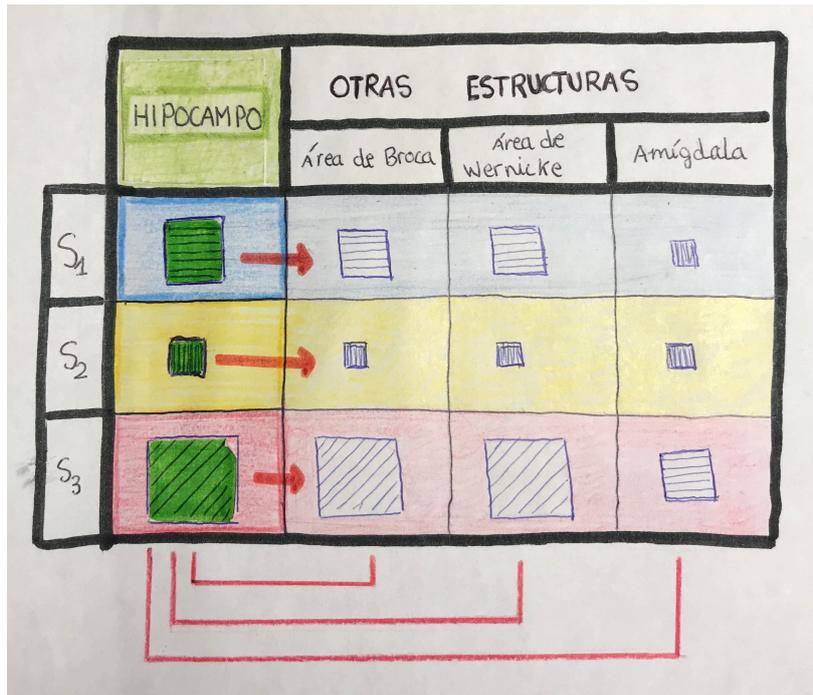
Con la intención de comprobar el efecto que tiene el sexo sobre la reciprocidad del volumen en el hipocampo y el resto de estructuras cerebrales (covarianza estructural), se ha realizado un análisis estadístico utilizando cuatro pruebas t de Student para muestras desapareadas. Las variables utilizadas en este análisis son las siguientes:

- Variable Independiente (V.I) = Sexo
- Variable Dependiente (V.D) = Variabilidad del volumen del hipocampo y el volumen del resto de estructuras cerebrales.

## **2.5 Procedimiento y Análisis**

El proceso analítico supuso cuatro fases. En la primera de ellas, se obtuvieron imágenes por resonancia magnética de 60 voluntarios. Posteriormente, a través del programa Freesurfer se calculó en cada uno de los mismos, el volumen de la sustancia gris en cuarenta de sus estructuras cerebrales.

Una vez obtenidos los volúmenes, se dispuso a comparar el volumen del hipocampo con el volumen del resto de estructuras cerebrales (v.g. área de broca, área de Wernicke, Amígdala, ...) a través del programa de análisis estadístico R. Este análisis proporcionó coeficientes de correlación de Pearson ( $r$ ), cuyos valores mostraron la correspondencia entre el volumen del hipocampo y las demás estructuras cerebrales (covarianza estructural) en ambos grupos (hombres y mujeres) y hemisferios (véase Figura 5).



*Figura 5.* El dibujo ilustra y ejemplifica de forma visual la comparación entre el volumen del hipocampo y tres de las estructuras cerebrales de un sujeto.

En la última fase se continuó con el programa de análisis estadístico R, para la realización de cuatro pruebas t para muestras desapareadas. Las dos primeras con intención de verificar a priori que la covarianza estructural entre hemisferios de cerebros femeninos es igual; y lo mismo, para el caso de los hemisferios masculinos.

Las funciones utilizadas fueron las siguientes:

- Prueba t para hemisferios de cerebros femeninos= `t.test (hip_female_lh, hip_female_rh)`
- Prueba t para hemisferios de cerebros masculinos= `t.test (hip_male_lh, hip_male_rh)`

Y las dos últimas para comparar la covarianza estructural de ambos hemisferios entre cerebros masculinos y femeninos.

Las funciones utilizadas fueron las siguientes:

- Prueba t para comparar la covarianza estructural del hemisferio izquierdo entre cerebros masculinos y femeninos =  $t.test(hip\_male\_lh, hip\_female\_lh)$ .
- Prueba t para comparar la covarianza estructural hemisferio derecho entre cerebros masculinos y femeninos =  $t.test(hip\_male\_rh, hip\_female\_rh)$ .

### 3. RESULTADOS

La reciprocidad del volumen en el hipocampo y el resto de estructurales cerebrales en cerebros femeninos es de  $t(81.76) = -1.5224, p=0.1792$ ; y en cerebros masculinos de  $t(81.87) = -1.3548, p=0.1318$ .

Por otro lado, cuando se compara la covarianza estructural entre cerebros masculinos y femeninos, la reciprocidad en el hemisferio izquierdo arroja el siguiente resultado  $t(81.69) = -2.806, p=0.0062$  (véase Figura 6); mientras que para el hemisferio derecho ofrece este otro  $t(81.53) = -3.0096, p=0.003$  (véase Tabla 3).

**Tabla 2**

***Resultados de la covarianza estructural entre sexos***

Variables	t	gl	p
(hip_male_lh, hip_female_lh)	-2.806	81.69	0.0062
(hip_male_rh, hip_female_rh)	-3.0096	81.53	0.003

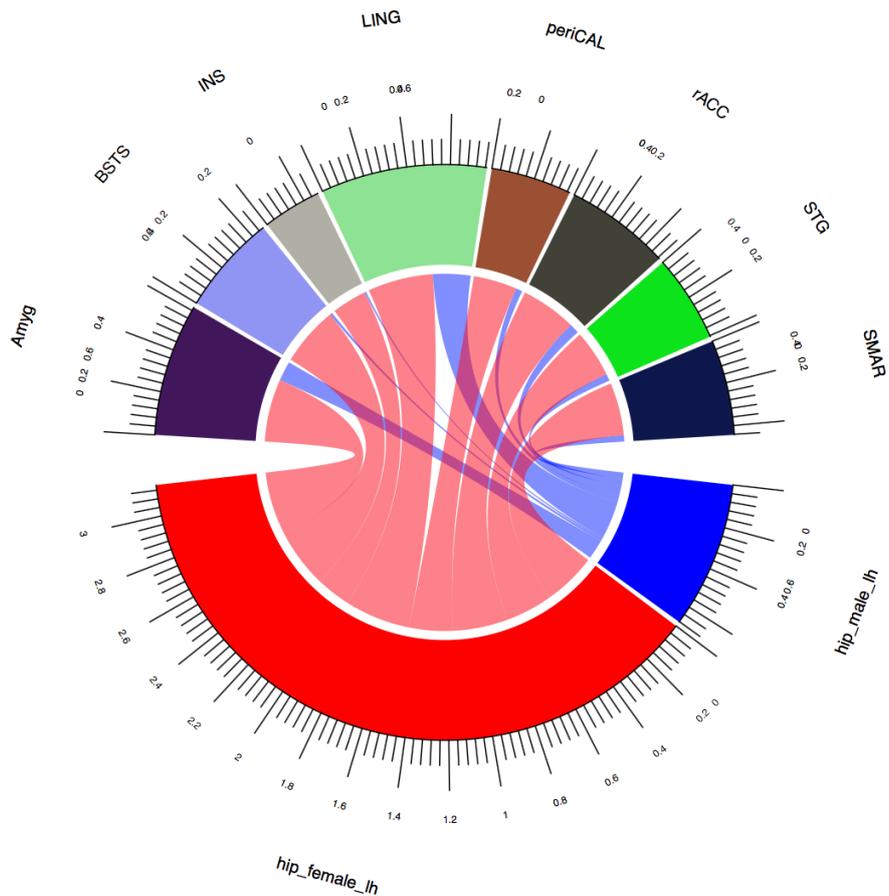


Figura 6. La gráfica visualiza mayor covarianza estructural en el hemisferio izquierdo de un hipocampo femenino frente a uno masculino.

#### 4. DISCUSIÓN

La presente investigación pretendía conocer el efecto que tiene el sexo sobre la covarianza estructural, con el fin de recoger información, hasta ahora insuficiente, sobre el conectoma cerebral humano, y dar respuesta a la actual epidemiología desigual en la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se obtuvieron imágenes cerebrales de 60 voluntarios libre de alteraciones neuropsicopatológicas mediante la Resonancia Magnética (RM), una

técnica de imagen de gran relevancia en lo que se refiere a estudios estructurales, pues recogen cortes que visibilizan con nitidez la sustancia gris sin ocasionar ningún daño a la persona sometida al análisis. Posteriormente se calculó el volumen de la materia gris del hipocampo y el resto de estructuras cerebrales a través del programa Freesurfer. Y una vez calculados, pasaron por un proceso de análisis en R, cuyos volúmenes fueron transcritos a covarianzas estructurales.

Se estableció un primer análisis donde se comparó la covarianza estructural del hemisferio izquierdo y derecho en cerebros femeninos, con intención de establecer igualdad en la correspondencia de los mismos. Y de igual modo, se llevó a cabo el mismo para cerebros masculinos.

Los datos no arrojaron datos significativos para el contraste de hemisferios en cerebros femeninos ni para los hemisferios en cerebros masculinos. Se establece así, que la covarianza estructural es igual en los hemisferios derecho e izquierdo de hombres y mujeres.

Por otro lado, se estableció un segundo y último análisis en respuesta a la hipótesis de este estudio: identificar si la covarianza estructural es igual en hombres y mujeres. En este caso, los resultados obtenidos fueron realmente interesantes, pues al comparar la covarianza estructural del hemisferio izquierdo entre ambos sexos, se encontraron diferencias. Y lo mismo ocurrió cuando se comparó el hemisferio derecho. Las mujeres presentaron una mayor covarianza estructural.

Las estructuras que mayor significación tuvieron fueron la amígdala, el córtex cingulado anterior rostral, la ínsula, el surco temporal superior, el bankssts, el surco lingual, la cisura calcarina y el surco supramarginal. Estructuras ligadas mayoritariamente de forma indirecta y/o directa al sistema límbico, la parte emocional del cerebro.

En este sentido, los resultados recogidos evidencian y afirman la hipótesis de trabajo: existen diferencias en la covarianza estructural entre hombres y mujeres, siendo estas últimas las que mayor volumen de materia gris presentan entre el hipocampo y el resto de estructuras cerebrales.

Cabe deducir de esta manera, que las mujeres presentan más cuerpos neuronales, pues los mismos se encuentran en la sustancia gris. Ergo, mayor número de axones entre las estructuras estudiadas. En otras palabras, son los cerebros femeninos, quiénes parecen presentar mayor número de conexiones intra-hemisféricas. Se rechaza en este sentido, la premisa de Ingalhalikar, cuyo estudio afirmaba una mejor conexión intra-hemisférica en cerebros masculinos.

Estas diferencias asociadas al conectoma cerebral humano, suponen una aproximación a la respuesta de por qué las mujeres presentan una mayor incidencia en la enfermedad de Alzheimer. Si existe un mayor número de conexiones, cabe esperar una mayor intensidad de afectación, pues un mayor número de redes implica un mayor tamaño de la estructura. Se puede inferir en este sentido que una leve intensidad de afectación por parte de los hombres puede pasar por desapercibido en lo que se refiere a síntomas, y presentar así, un menor porcentaje de diagnósticos, y una marcada cifra desigual en comparación a casos de Alzheimer en mujeres.

No obstante, estos resultados, a pesar de ser novedosos, se sustentan en una muestra pequeña: 60 individuos, y con un rango de edad no muy extenso. Además, se recogen pocos datos sobre los mismos, pues se desconoce el nivel de estudios y el estado civil (posibles factores protectores o de riesgo para el incremento de la vulnerabilidad hacia patologías). Lo que se traduce, a una falta de generalización de los resultados. Sin embargo, los resultados no dejan de ser interesantes e invitan a seguir investigando en esta línea, abriendo un abanico que recoja un mayor número de respuestas a por qué ambos sexos son afectados en diferentes magnitudes en lo que se refiere a una misma enfermedad neurodegenerativa.

En definitiva, parece existir una relación significativa entre ser mujer u hombre y la variabilidad del volumen de materia gris entre el hipocampo y el resto de estructuras cerebrales, siendo las mujeres quienes mayor covarianza estructural presentan. Se justifica en este sentido, que mayores conexiones en cerebros femeninos implican una afectación de mayor intensidad en la enfermedad de Alzheimer, generando consecuentemente síntomas más notorios y visibles. Por tanto, más diagnósticos para las mismas y una marcada desigualdad de incidencia en la enfermedad de Alzheimer entre ambos sexos.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfageme, I. Á., Verona, J. A. G., López, A., de Paz, F., Sánchez, J. M. R., González, L. R., ... & Maniega, M. A. (2003). Diferencias sexuales en el sistema nervioso humano: una revisión desde el punto de vista psiconeurobiológico. *Revista internacional de psicología clínica y de la salud= International journal of clinical and health psychology*, 3(2), 351-361.
2. Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005). Estructura del cerebro humano. *Investigación y Ciencia*, 340, 68-75.
3. Arrighi, A. A. (2012). Dimorfismo sexual humano. *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 125(1).
4. Barroso, J. D., y Nieto, Antonieta (2009). Asimetría cerebral. En C. Junqué y J. Barroso (coords). *Manual de neuropsicología* (pp. 61-92). Madrid, España: Síntesis.
5. Becú, D. (2007). Diferenciación sexual del cerebro: Genética vs. epigenética.
6. Cahill, L. (2005). Dimorfismo sexual cerebral. *Investigación y ciencia*, (346), 6-15.
7. Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature reviews neuroscience*, 7(6), 477.
8. Caravaca Vázquez, C. (2017). Dimorfismo sexual mandibular (tesis de pregrado). Universidad de Sevilla, Andalucía, España.
9. DuPre, E., & Spreng, R. N. (2017). Structural covariance networks across the life span, from 6 to 94 years of age. *Network Neuroscience*, 1(3), 302-323.
10. EcuRed.org. Recuperado el 1 de marzo de 2019 de: [https://www.ecured.cu/Dimorfismo\\_sexual](https://www.ecured.cu/Dimorfismo_sexual)

11. Gámez, L. P., Hidalgo, A. A. G., Vázquez, S. O., Sámano, D. P., Reyes, J. N., Acevedo, N. E. B., ... & Bucio, R. I. R. (2009). Las diferencias anatómicas cerebrales que implican diferencias funcionales (1a de dos partes). *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(4), 177-181.
12. Gramunt, N., y Grau, O. (2017). *Consecuencias del Alzheimer ¿cómo afecta a la memoria? España. Recuperado el 24 de mayo de 2019 de <https://blog.fpmaragall.org/como-afecta-el-alzheimer-a-la-memoria>*
13. García-Ramos, R., Valdés, E. L., Ballesteros, L., Jesús, S., & Mir, P. (2016). Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Neurología*, 31(6), 401-413.
14. Gil Verona, J. A., Macías, J. A., Pastor, J. F., Paz, F. D., Barbosa, M., Maniega, M. A., ... & Boget, T. (2003). Diferencias sexuales en el sistema nervioso humano. Una revisión desde el punto de vista psiconeurobiológico. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 3(2).
15. Hernández Cabrera, J.A. (2015) *Análisis de Datos. ULLRTollbox*. La Laguna: Drago.
16. Hines, M., Allen, L.S., Gorski, R.A. (1992). Sex difference in subregions of the medial nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat. *Brain Research*, 579: 321-326.
17. Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., ... & Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823-828.
18. Junqué, C., y Jurado, M.Á (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué y J. Barroso (coords.), *Manual de Neuropsicología* (pp.225-251). España: Síntesis.

19. Kimura, D. (1987): "Are men's and women brains really different?" *Canadian Psychologist*, 28:133-147.
20. Li, X., Li, Q., Wang, X., Li, D., & Li, S. (2018). Differential age-related changes in structural covariance networks of human anterior and posterior hippocampus. *Frontiers in physiology*, 9.
21. Llibre Rodríguez, J. D. J., & Guerra Hernández, M. (2002). Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Revista cubana de medicina general integral*, 18(4), 264-269.
22. Mandal, A. (27, febrero, 2019). *¿Qué es el hipocampo?* Recuperado de [https://www.news-medical.net/health/Hippocampus-What-is-the-Hippocampus-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Hippocampus-What-is-the-Hippocampus-(Spanish).aspx)
23. Matud Aznar, M<sup>a</sup>.P. (2019). *Psicología del Género*. La Laguna, Tenerife. Drago ediciones.
24. Mechelli, A., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2005). Structural covariance in the human cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(36), 8303-8310.
25. MedlinePlus. Recuperado el 26 de abril de 2019 de: <https://medlineplus.gov/spanish/parkinsonsdisease.html>
26. Reinoso Suárez, F. (2004). *"La Corteza Orbitofrontal. I: Anatomía y Procesamiento de la Memoria"*. España: Universidad Autónoma de Madrid. Recuperado el 20 de marzo de 2019 de: <https://www.ranm.es/sesiones-y-actos/archivosesiones/2004/232-sesion-del-dia-1-de-junio-de-2004.html?showall=&start=1>
27. Observatoriobioetica.org. Recuperado el 5 de marzo de 2019 de: <https://www.observatoriobioetica.org/2015/12/dimorfismo-sexual-humano-diferentes-estructuras-cerebrales/11247>

28. Observatorioesclerosismúltiple.org. Recuperado el 26 de abril de 2019 de:  
<https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/la-esclerosis-multiple/que-es-la-em/por-que-la-em-afecta-mas-a-las-mujeres-que-a-los-hombres/>
29. Ortoweb.com. Recuperado el 13 de junio de 2019 de:  
<https://www.ortoweb.com/podcast/19-el-alzheimer-en-cifras-informes-y-estadisticas/>
30. Ostrosky-Solis, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 30(8), 788-796.
31. Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137.
32. Romano, M., Nissen, M. D., Del Huerto, N., & Parquet, C. (2007). Enfermedad de Alzheimer. *Revista de posgrado de la vía cátedra de medicina*, 75, 9-12.
33. Rucker, B., Pereira, G. S., Fürstenau, C. R., Izquierdo, I., Bonan, C. D., & Sarkis, J. J. (2004). Inhibitory avoidance task reveals differences in ectonucleotidase activities between male and female rats. *Neurochemical research*, 29(12), 2231-2237.
34. Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4), e42.
35. Uturbe, F. M., Lago, M. R., & Alonso, R. C. (2007). *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*. Elsevier España.