



Trabajo de fin de grado

DIMORFISMO SEXUAL CEREBRAL.

FACULTAD DE PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA.

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.

2018/2019

Tutor académico:

Niels Janssen.

Eva Rocha Villalba.

Índice:

1. Resumen -----	2
2. Introducción -----	3
2.1 Dimorfismo sexual -----	3
2.2 Enfermedad de Alzheimer -----	5
2.3 Hipocampo: información neuroanatómica -----	6
2.4 Estudios previos y la importancia de controlar el volumen cerebral -----	10
3. Metodología -----	12
3.1 Participantes -----	12
3.2 Instrumentos -----	12
3.3 Diseño -----	13
4. Resultados -----	14
5. Discusión -----	16
6. Referencias bibliográficas -----	17

Resumen:

Diversos estudios han demostrado la existencia de un dimorfismo cerebral entre hombres y mujeres que incluye diferencias, tanto a nivel morfológico, como a nivel funcional.

Esta disparidad cerebral genera diferencias, no solo en habilidades cognitivas, sino también en la aparición de ciertas patologías como el Alzheimer, o el Parkinson, lo cual hace interesante su investigación para un mayor conocimiento y su posible prevención.

Estas diferencias volumétricas entre ciertas estructuras cerebrales, como el hipocampo, se han utilizado para validar un perfil de desempeño cognitivo diferencial entre hombres y mujeres. Con este trabajo, pretendemos comprobar las evidencias con respecto al hipocampo como una estructura que presenta volúmenes distintos en cada sexo. Por ello, nuestro objetivo principal fue poner a prueba si las diferencias encontradas en el volumen de esta área son explicadas por la pertenencia al grupo, ser hombre o mujer, y no por otras variables.

Para ello, dispusimos de los datos de RM estructural de una muestra de 60 participantes de ambos sexos equiponderados, extrayendo las medidas del volumen del hipocampo absoluto y el volumen intracraneal de cada uno para someterlos a comparaciones estadísticas, utilizando las variables 'volumen total' y 'sexo' como variables independientes y la variable 'volumen' como dependiente. Sin embargo, nuestros resultados apuntan a que el aparente efecto del sexo para explicar las diferencias volumétricas del hipocampo desaparece al introducir medidas de corrección.

Palabras clave: diferencias volumétricas, hipocampo, dimorfismo sexual.

Abstract:

Several studies have demonstrated the existence of a cerebral dimorphism between men and women that includes differences, both at the morphological level and at the functional level.

This brain disparity generates differences, not only in cognitive abilities, but also in the appearance of certain pathologies such as Alzheimer's or Parkinson's, which makes its research interesting for greater knowledge and its possible prevention

These volumetric differences between certain brain structures, such as the hippocampus, have been used to validate a profile of differential cognitive performance between men and women. With this work, we intend to verify the evidence regarding the hippocampus as a structure that presents different volumes in each sex. Therefore, our main objective was to test whether the differences found in the volume of this area are explained by belonging to the group, being male or female, and not by other variables.

To do this, we had the structural MR data from a sample of 60 participants of both gender equalized, extracting the measurements of the absolute hippocampal volume and the intracranial volume of each one for statistical comparisons, using the variables 'total volume' and 'Sex' as independent variables and the variable 'volume' as dependent. However, our results suggest that the apparent effect of sex to explain the volumetric differences of the hippocampus disappears when corrective measures are introduced.

Keywords: volumetric differences, hippocampus, sexual dimorphism.

INTRODUCCIÓN:

En este estudio trataremos, además de aspectos referentes al dimorfismo sexual, otros aspectos de interés, también relacionados con este concepto, tales como la enfermedad de Alzheimer, su prevalencia y áreas afectadas, la información neuroanatómica y funciones del hipocampo, algunas investigaciones previas sobre el tema a tratar, datos relevantes sobre estudios basados en RM, o la importancia que requiere controlar el volumen cerebral a la hora de realizar ciertos estudios. Todo ello, con el fin de mejorar la comprensión y facilitar el conocimiento sobre el tema en cuestión.

Dimorfismo sexual.

Cuando hablamos de dimorfismo sexual cerebral hacemos referencia a la diferencia entre distintos sexos de una misma especie en cuanto a su cerebro y las funciones que realiza. Este dimorfismo ha sido especialmente estudiado en humanos, donde la consideración de los efectos del sexo puede ayudar a comprender una serie de trastornos cerebrales con distinta incidencia o naturaleza. La importancia que requiere la

comprensión de estos trastornos es tan evidente como la comprensión de los cambios que ocurren en el cerebro con el envejecimiento normal.

Los dimorfismos sexuales varían ampliamente entre diferentes especies. Encontrarlos en el cerebro no siempre es fácil, siendo notables en algunas e inexistentes en otras. La diversidad de los dimorfismos cerebrales entre especies es atribuible en ocasiones a las notables variaciones de las conductas sexuales. Hasta ahora, los dimorfismos sexuales en el cerebro humano han mostrado ser pequeños, sutiles y con funciones desconocidas.

Las diferencias entre el cerebro humano femenino y masculino parecen variar en un continuo, con un alto grado de solapamiento. Se ha visto que las hormonas sexuales afectan en la estructura macroscópica del cerebro, así como también a las neuronas individuales. Las hormonas parecen afectar incluso a la resistencia a determinadas enfermedades. Pero el debate se genera cuando nos preguntamos hasta qué punto la neuropatía y neurofisiología pueden dar cuenta de las diferencias en el cerebro entre mujeres y hombres y, lo que resulta más importante, de qué manera estas diferencias imprimirían su efecto en la cognición y en la conducta (Bear, Connors & Paradiso 2016).

Si bien existen muchas similitudes tanto en estructura, función y neurotransmisión, también aparecen bien desarrolladas la existencia de diferencias sexuales que distinguirían el cerebro femenino y masculino. Diferencias sexuales macroscópicas y microscópicas en cuanto a la distribución de la materia gris/blanca, flujo sanguíneo cerebral, perfil de neurotransmisión, composición neuronal, morfología dendrítica y funcionalidad, así como también en regiones cerebrales específicas han sido descritas y documentadas por la investigación (Goldstein et., al. 2001; Cahill, 2006; Cosgrove et al., 2007; Nopoulos et. al., 2010)

Por otra parte, cuando se considera la implicación funcional de estos hallazgos en las habilidades cognitivas sostenidas por estas estructuras "sexodimórficas", suelen interpretarse a la luz del rendimiento dependiente del sexo para tareas verbales y espaciales. Es un efecto mayoritariamente aceptado que las mujeres obtienen mejores resultados en pruebas verbales que los hombres, así como en fluidez y memoria verbal, y que los hombres obtienen mejores resultados en pruebas de rotación espacial, laberintos y tareas de razonamiento matemáticos (Kimura, 1996).

Recientemente, Adreano & Cahill (2018) divulgan evidencias de que estas diferencias estarían más extendidas de lo que anteriormente se suponía. Utilizando tareas de contenido no peramente verbal o espacial concluyen que la conocida ventaja femenina se extiende a muchas tareas, incluidas las habilidades espaciales y autobiográficas, con una pequeña pero significativa ventaja para la memoria episódica general (Adreano & Cahill 2018).

Enfermedad de Alzheimer.

Además de estas diferencias sexuales, existen también otras como, por ejemplo, aquellas implicadas en la generación de ciertas enfermedades tales como son el Parkinson o el Alzheimer, teniendo esta última un mayor riesgo de prevalencia en mujeres que en hombres.

La enfermedad de Alzheimer es una patología que va asociada a la edad, la mayoría de casos se presentan en personas de más de 60 años. Aproximadamente el 1% de las personas mayores de 65 años reciben este diagnóstico y alcanza el 50% de las personas mayores de 85 años. Como se ha mencionado antes, con respecto al sexo, algunos autores refieren una mayor proporción de mujeres afectadas, hecho que podría deberse a la mayor esperanza de vida del sexo femenino. También se ha asociado con bajos niveles educativos y ocupacionales como factores de riesgo, aunque las últimas interpretaciones serían la de la mayor reserva cognitiva de las personas con niveles altos, que compensarían los cambios neuropatológicos y retrasarían la presentación clínica del trastorno. El intervalo entre el diagnóstico y la muerte es de unos ocho años, pero puede alargarse incluso hasta 20 años (Lezak et al., 2004).

Esta enfermedad, también denominada demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA), es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales (como las capacidades cognitivas superiores) a medida que mueren las células nerviosas y se atrofian diferentes zonas del cerebro como, por ejemplo, el hipocampo entre otras. Existe evidencia de que la pérdida de neuronas en esta región precede a la enfermedad de Alzheimer.

En esta misma línea, y en relación con algunos factores de riesgo presentes en la aparición de la EA, se ha visto que factores tempranos como el estatus socioeconómico en la infancia sea un predictor más robusto que el sexo, raza o coeficiente intelectual para explicar la variabilidad del volumen en el hipocampo (Noble et. al., 2012), efecto que no solo se encuentra en la infancia, sino que parece extensivo a la adultez según datos del equipo de Staff (2012) y sigue siendo detectable más de 50 años después (Staff et. al., 2012).

Aunque las causas de las EA permanecen desconocidas, las últimas investigaciones parecen indicar la implicación de procesos de tipo priónico, asociando así su aparición con la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares.

Diversos estudios sugieren que, a medida que progresa la enfermedad, la atrofia hipocámpica subregional se extiende con un patrón que sigue la trayectoria conocida de la diseminación de los ovillos neurofibrilares. Para identificar esta atrofia en la EA es importante descartar que no sea debida a otras enfermedades que también la producen, tales como epilepsia temporal, encefalitis herpética, isquemia bilateral, etc.

Por todo ello, parece más que evidente la falta de aumentar la investigación acerca de esta enfermedad y de las áreas cerebrales implicadas en ella con el fin mejorar el conocimiento de la misma o, incluso, de encontrar posibles tratamientos preventivos.

Hipocampo: información neuroanatómica.

El hipocampo es una estructura localizada en la profundidad del lóbulo temporal, que se extiende en toda la longitud del piso de la asta anterior del ventrículo lateral. Por ello pertenece, por una parte, al sistema límbico, y por otra a la arquicorteza, componiendo junto al subículo y el giro dentado, la llamada formación hipocampal. Al igual que el resto de la corteza cerebral es una estructura pareada, con dos mitades que son imágenes especulares en ambos hemisferios cerebrales. Tanto en humanos como en otros primates, el hipocampo se localiza en el interior de la parte medial o interna del lóbulo temporal bajo la superficie cortical.

Esta estructura llama la atención por su importante papel tanto en procesos cognitivos superiores como conativos, afectivos y motivacionales. Esto es posible debido a su privilegiada ubicación en las profundidades del encéfalo y por su involucración en

circuitos anatomofuncionales extensamente repartidos por todo el neocórtex que le permiten comunicarse con un buen número de regiones neurales.

Envuelto junto con la corteza perihipocampal en la construcción de conocimientos e integración de nuevas experiencias, el hipocampo funciona también como una zona donde converge información ampliamente distribuida por toda la corteza trayendo a la consciencia memorias pasadas que propician la actualización del conocimiento en el curso de los acontecimientos. Información a la que también parece que recurrimos para construirnos a nosotros mismos y proyectarnos al futuro (Maguire & Hassabis, 2011).

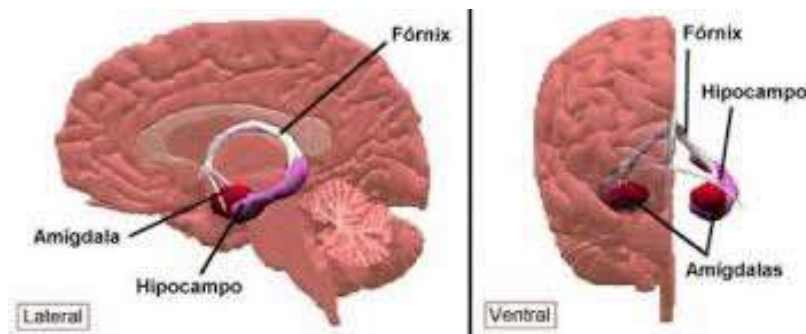


Figura 1: imagen lateral y ventral del hipocampo, fórnix y amígdala

La principal función del hipocampo es la de mediar en la generación y recuperación de recuerdos en conjunto con muchas áreas repetidas por la corteza y con otras áreas del sistema límbico.

Por tanto, tiene un papel muy importante en la consolidación de los aprendizajes realizados ya que, por un lado, permite que ciertas informaciones pasen a la memoria a largo plazo y por otro vincula este tipo de contenido con ciertos valores positivos o negativos, dependiendo de si estos recuerdos han estado asociados a experiencias placenteras o dolorosas (fisiológica o psicológicamente).

Son los procesos mentales ligados a la emoción los que determinan si el valor de una experiencia almacenada como recuerdo es positivo o negativo. Lo que experimentamos como emociones tiene una parte funcional que tiene que ver con el modo en el que

aprendemos a comportarnos siguiendo unas reglas aprendidas que jueguen a nuestro favor: evitar repetir errores y volver a experimentar sensaciones agradables.

El hipocampo, en un corte coronal, se descubre formando una banda enrollada que protruye hacia la pared del ventrículo lateral (Frotscher, 2018), desde donde se extiende anteriormente solapado con la amígdala bajo el uncus hasta un extremo posterior ahusado cerca del rodete del cuerpo caloso (Nolte & Angevine, 2009). Dividido principalmente en dos sectores interconectados en forma de U, el giro dentado y el hipocampo, que salvo CA4, consisten principalmente en una hoja ordenada de grandes neuronas piramidales cuyos cuerpos celulares están agrupados en una capa y cuyas dendritas se escapan en la misma dirección (O'Keefe et. Nadel, 1978). La transición de la estructura compleja de la neocorteza entorrinal al arquicortex hipocampal es conocido como subículum.

A pesar del aparente grado de simplicidad estructural de arquicortex en relación con la neocorteza en términos de número de capas, cabe subrayar que dicha complejidad se encuentra tremendamente aumentada cuando situamos funcionalmente el hipocampo dentro de los circuitos neurales más amplios de los que forma parte, que seguiremos a continuación en términos de conectividad. El hipocampo, al igual que el complejo amigdalino, se encuentra conectado anatómicamente como puente entre diencefalo y extensas áreas de la corteza cerebral (Nolte & Angevine, 2009). Por un lado, las células hipocampales reciben aferencias de las fuentes principales: fibras procedentes del cortex entorrinal, cíngulo y fórnix. Las aferencias extrínsecas que llegan al hipocampo lo hacen a través del cortex entorrinal que funciona como zona de relevo para información de los centros olfatorios primarios, el cuerpo amigdalino y diversos territorios de la neocorteza viajando a través de la sustancia blanca del lóbulo temporal. Las aferencias procedentes de partes posteriores del cíngulo viajan a través del giro homónimo hasta llegar al subículo (Frotscher, 2008). A través del fórnix llegan aferencias colinérgicas desde los núcleos septales, muchas hacen relevo en partes adyacentes del giro parahipocampal, así como también fibras del hipocampo y de la región entorrinal del hemisferio contralateral (Nolte y Angevine, 2009).

En cuanto a las vías eferentes del hipocampo es la formación del fórnix su vía de proyección más destaca, pues contiene todas las fibras eferentes salvo unas pocas que abandonan el hipocampo a través de la estría longitudinal (Frotscher, 2008). A través del fórnix, las células piramidales hipocámpales proyectan hacia los núcleos septales, cuerpos mamilares, estriado ventral y algunas áreas corticales (Nolte & Angevine, 2009).

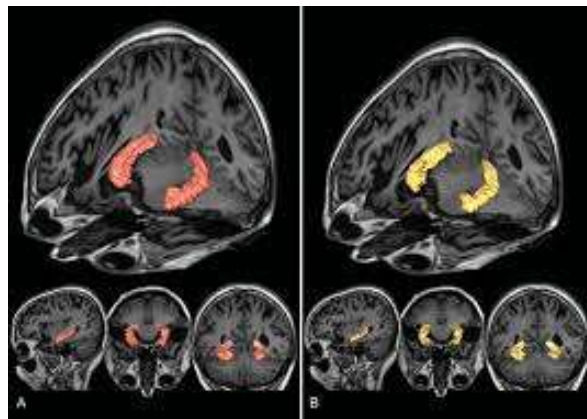


Figura 2: imagen del hipocampo obtenida mediante RM.

Se sabe que el deterioro de la memoria es una característica típica del envejecimiento normal y que una de las áreas críticas en su funcionamiento, además de en la navegación espacial, es el hipocampo. Su importancia en el procesamiento de la memoria puede explicar parcialmente la trayectoria de cambio de memoria relacionada con la edad (Nyberg et al., 2012).

Algunos estudios sugieren que el volumen del hipocampo cambia a lo largo de la vida, pero que se mantiene relativamente hasta la edad de los 60 años, donde muestra un fuerte descenso (Raz et al., 2010; Schuff et al., 2012; Fjell et al., 2013). Otros, de imagen funcional, han revelado un hipometabolismo del hipocampo en el envejecimiento (de León et al., 2001; Wu et al., 2008). Por otro lado, se ha observado que los volúmenes de AHPC/PHPC aumentaron ligeramente de joven a mediana edad, y luego disminuyen bruscamente con la edad. En línea con este hallazgo, varios estudios morfométricos informaron un patrón de U invertida de los cambios de volumen del hipocampo con la edad (Walhovd et al., 2005; Li et al., 2014).

Algunos estudios previos y la importancia de controlar el volumen cerebral.

En cuanto a los resultados de estudios con IRM en torno a las diferencias sexuales en el hipocampo parecen bastante contradictorios, puesto que mientras la mayoría de las revisiones sobre el estudio volumétrico del hipocampo encuentran esta estructura mayor en mujeres (Filipek et al., 1994; Giedd et al., 1996), otros en cambio presentan resultados con una diferencia favorable en hombres, mientras otros no encuentran diferencia alguna. Resultados tan dispares cabría situarlos en un campo de influencias ampliado, puesto que realmente pueden estar intercediendo otras variables que expliquen las diferencias halladas en esta estructura.



Figura 3: máquina de resonancia magnética *Figura 4:* imágenes cerebrales obtenidas a partir de RMf

Uno de los estudios de las imágenes estructurales de RM sobre el volumen del hipocampo en hombres y mujeres de todas las edades (Tan et. al., 2016) se agrupa en análisis paralelos muestras de ambos sexos del volumen del hipocampo no corregido y muestras con corrección estadística para el tamaño de la cabeza, y sus resultados señalan que la asunción ampliamente extendida del hipocampo como una estructura sexodimórfica no se sostiene, pues si bien encuentran que el volumen del hipocampo no corregido era ciertamente mayor en hombres, cuando se corregían las diferencias individuales con respecto al tamaño de la cabeza no se revelaban tales diferencias significativas dependientes del sexo (Tan et. al., 2016).

Buena parte de los estudios que han examinado las diferencias de volumen cerebral entre los sexos no controlaban explícitamente esta variable, otros trabajos más rigurosos al respecto muestran que estas diferencias volumétricas ligadas al sexo disminuyeron o desaparecen al incluir el tamaño de la cabeza como covariable en los análisis estadísticos

(Rijpkema et al., 2012). La introducción de controles estadísticos puede ayudarnos a describir de mejor manera las interacciones que ocurren entre estas variables.

Los métodos automáticos de segmentación del hipocampo (Maller et. al., 2006; Konrad et. al., 2009), así como los implementados para la estimación automática de tamaños de la cabeza parecen dar cuenta, al menos en buena parte, de la divergencia de resultados. Con respecto a los métodos de corrección del tamaño de la cabeza, se ha encontrado poco viable el uso del método de proporción (Barnes et. al., 2010), indicando por otra parte que resulta mejor opción ejecutar una regresión lineal (GLM) con el volumen intracraneal total, no resultando métodos intercambiables y que arrojaban resultados dispares (Perlaki et. al., 2014). Así mismo se ha evidenciado que la mejor manera de controlar la varianza en la medición del volumen del hipocampo es la corrección por covarianza del tamaño de la cabeza (Free et al., 1995; Sanfilipo et al., 2004), efectuada preferentemente con el volumen intracraneal puesto que se considera una medición más estable y situada en el marco de desarrollo del tejido cerebral, la cual está genéticamente determinada mientras que el tejido nervioso está sujeto a cambios debidos a la plasticidad y morbilidad, resultando también menos permeable a los efectos del envejecimiento (May, 2011; Zatorre et. al., 2012).

En esta misma línea, seguimos la dirección propuesta por Jäncke y sus colaboradores (Jäncke et. al., 2015), quienes se remiten a la gran importancia de controlar el tamaño del cerebro para comparar las medidas del volumen cerebral entre mujeres y hombres, lo mismo que es aplicable a las interacciones entre sexo y edad. Así pues, haciendo acopio de la evidencia recabada previamente, así como investigaciones precedentes de los mismos autores (Lüders et al., 2002) y hallazgos de otros centros (Lemaître et al., 2005; Leonard et al., 2008), el presente trabajo propone insertarse como estudio de validación de la hipótesis defendida por esta línea de investigación. Formulamos, por lo tanto, que el tamaño cerebral total ostenta un papel más destacado en la interpretación de las diferencias sexuales individuales descritas en el hipocampo que el ‘efecto del sexo’ cuando se aplican controles estadísticos rigurosos. En la misma dirección de los estudios anteriormente descritos (Rijpkema et al., 2012; Perlaki et. al., 2014; Tan et. al., 2016) predecimos además que las diferencias en el volumen del hipocampo se disiparan al ser corregido por el tamaño de la cabeza.

Con este trabajo se plantea analizar los datos IRM estructural reunidos a través de los 60 sujetos seleccionados a fin de comparar los volúmenes hipocampales totales de hombres y mujeres, controlando el efecto del volumen intracraneal total y poner a prueba si las diferencias encontradas en el volumen del hipocampo son explicadas por la pertenencia al grupo, ser hombre o mujer, y no por otras variables.

METODOLOGÍA

Participantes.

La muestra seleccionada consta de 60 participantes, de entre 19 y 60 años, agrupada por sexos (mujeres y hombres) con el mismo número de participantes (n=30) en cada uno de ellos. De los 30 participantes masculinos, 15 son jóvenes y otros 15 adultos, ocurriendo esto mismo con la muestra femenina. Cabe destacar que todos ellos son residentes en el archipiélago canario.

Los participantes fueron informados del protocolo al que iban a someterse y firmaron el consentimiento informado sobre el estudio y la política de protección de datos previa.

Los datos volumétricos de los 60 participantes que fueron empleados para el presente trabajo habían sido reclutados como sujetos control para proyectos de investigación en el Laboratorio de Imágenes Cerebrales (BIL) del Instituto de Tecnologías Biomédicas perteneciente al Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN) de la Universidad de La Laguna. Todos ellos fueron seleccionados tras superar una pequeña entrevista semi-estructurada de criba para la admisión como sujetos control, descartada la incidencia de daño cerebral de significación clínica conocido, trastornos mentales diagnosticados, la toma de medicación o historial de dependencias de sustancias.

Instrumentos.

En cuanto a los instrumentos utilizados para llevar a cabo la investigación, trabajamos con imágenes de resonancia magnética, con la plataforma de software FreeSurfer, con el visor de imágenes MRICron y con el programa de análisis de datos Rstudio.

Con la RM utilizamos técnicas no invasivas para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar, y luego esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.

El análisis de los datos de las imágenes obtenidas mediante la RM (reconstrucción cortical y la segmentación volumétrica) se realizaron con el paquete de software de libre uso para análisis de imágenes FreeSurfer version 6.0 (Fischl et al., 2002), una herramienta importante en el mapeo funcional del cerebro que facilita la visualización de las regiones funcionales de la corteza cerebral altamente plegada. Contiene herramientas para llevar a cabo análisis basados tanto en el volumen como en la superficie, que utilizan principalmente la superficie de la materia blanca. En su formato de procesamiento por defecto FreeSurfer (FS) proporciona una secuencia de procesamiento completa para los datos estructurales obtenidos a través de MRI. Este procedimiento incluye: la extracción del cráneo, corrección del campo de polarización B1 y segmentación de la materia gris-blanca; etiquetado automático de regiones corticales y subcorticales; registro no lineal de la superficie cortical de cada individuo con un atlas estereotáxico para permitir efectuar análisis estadísticos de diferencias de morfometría grupal.

Una vez realizada esta serie de operaciones pudimos obtener las medidas de los volúmenes de varias regiones corticales y subcorticales, entre las que se encontraba también el volumen del hipocampo y las medidas del resto de estructuras. Una vez obtenidas las medidas, pasamos al análisis de datos.

Todos los análisis estadísticos fueron ejecutados utilizando el programa R, un programa de análisis estadístico y realización de gráficos que funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que permiten llevar a cabo los diferentes análisis.

Diseño.

Para poner a prueba nuestras hipótesis y comprobar la necesidad de incluir ciertas variables cuando se trata de conocer el volumen de estructuras cerebrales, además de para contrastar el efecto que genera ignorar dichas variables y las interpretaciones sesgadas que ello conlleva, llevamos a cabo dos análisis paralelos:

En primer lugar, mediante un modelo de regresión simple, realizamos un análisis de varianza con el modelo ANOVA de efecto fijo completamente independiente, utilizando como variable dependiente el volumen total del hipocampo dejando la pertenencia al sexo como variable independiente.

Y, en segundo lugar, mediante un modelo de regresión múltiple, realizamos una corrección del tamaño de la cabeza (como eTIV), utilizando en este caso el volumen intracraneal estimado como covariante. Los resultados se consideraron significativos a $P \leq 0.05$ para todas las pruebas estadísticas.

RESULTADOS

A partir del análisis de datos obtuvimos nuestros resultados. En un primer análisis, realizado mediante regresión simple, podemos observar una significación estadística $T = 6.719$, $p < 0.001$, lo cual indica que, en términos absolutos (sin tener en cuenta el volumen total de la cabeza), los hombres presentan un volumen hipocampal mayor que las mujeres en nuestra muestra.

Tabla 1: ANOVA regresión simple

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3883.01	45.17	85.961	< 2e-16 ***
sexoV	429.22	63.88	6.719	6.83e-10 ***

Observamos el efecto significativo para hombres al no considerar el tamaño de la cabeza sobre el volumen del hipocampo.

Sin embargo, en un segundo análisis mediante regresión múltiple, comprobamos que los resultados no muestran significación estadística cuando se introduce la corrección del tamaño de la cabeza utilizando la variable eTIV como covariante [$T = 0.771$, $p > 0,05$], lo cual indica que, teniendo en cuenta el volumen total de la cabeza, no existen diferencias en el volumen hipocampal entre ambos sexos.

Tabla 2: ANOVA regresión múltiple

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	1.698e+03	3.093e+02	5.488	2.40e-07 ***
sexoV	5.768e+01	7.481e+01	0.771	0.442
eTIV	1.498e-03	2.105e-04	7.119	9.46e-11 ***

Al añadir la variable eTIV observamos la desaparición del efecto anterior.

DISCUSIÓN

Con este trabajo, pretendimos comprobar las evidencias con respecto al hipocampo como una estructura de diferente volumen para ambos sexos. Por ello, nuestro objetivo principal fue poner a prueba si las diferencias encontradas en el volumen del hipocampo son explicadas por la pertenencia al grupo, ser hombre o mujer, y no por otras variables.

Para ello, dispusimos de los datos de RM estructural de una muestra de 60 participantes de ambos sexos equiponderados, extrayendo las medidas del volumen del hipocampo absoluto y el volumen intracraneal de cada uno para someterlos a comparaciones estadísticas, utilizando las variables 'volumen total' y 'sexo' como variables independientes y la variable 'volumen' como dependiente. Sin embargo, nuestros resultados apuntan a que el aparente efecto del sexo para explicar las diferencias volumétricas del hipocampo desaparece al introducir medidas de corrección.

A partir de nuestros resultados podemos comprobar cómo, en trabajos paralelos en cuanto a hipótesis, resultados y controles estadísticos empleados, nuestros estudios convergen con la línea seguida por Jäncke y sus colegas (2016) y otros investigadores (Lemaître et al., 2005; Leonard et al., 2008) quienes también hallan un efecto supresor del tamaño relativo de la cabeza cuando se introduce como covariante. Asimismo, nuestros resultados son comparables con el meta-análisis del grupo de Tang, quienes encontraban para los volúmenes brutos del hipocampo un balance positivo en hombres, efecto que desaparece en las investigaciones que introducían algún control para el tamaño de la cabeza (Tang et. al., 2016). Otros investigadores en muestras pequeñas como la nuestra encuentran también resultados asimilables al introducir controles de covarianza en sus análisis (Barnes et. al., 2010; Rijpkema et al., 2012; Perlaki et. al., 2014).

Por otro lado, el equipo de Joel propone que dado este característico patrón de distribución entre las poblaciones de hombres y mujeres carecería de sentido la búsqueda de dimorfismos sexuales. Añaden además que los trabajos que encuentran diferencias volumétricas favorables para uno u otro sexo están sujetos a la suposición tácita de que los cerebros de mujeres y hombres son diferentes y que las fallas para encontrar diferencias sexuales consistentes reflejan falsos negativos, en contraste, estos sostienen que las diferencias sexuales documentadas realmente se deberían a errores de falso positivo (Joel, 2011, p. 3).

Además de estas consideraciones, es importante mencionar que nuestros resultados podrían ser interesantes, e incluso útiles, a la hora de realizar investigaciones sobre la generación de ciertas enfermedades como el Alzheimer y de las áreas cerebrales implicadas en ellas, pues comprobamos la existencia de variables que no deben ser omitidas para tales casos.

A pesar de los resultados obtenidos y su contraste con estudios previos, es importante mencionar que este trabajo no está exento de limitaciones que dificultan las interpretaciones de los mismos. Por un lado, nos encontramos con el reducido tamaño de la muestra, el cual no es lo suficientemente grande como para identificar efectos que de partida se conoce que son pequeños, sutiles y con función desconocida.

Y, por otra parte, el planteamiento metodológico a partir del cual los resultados expuestos poco pueden predecir sobre los efectos en habilidades cognitivas, si bien para ello hubiese sido necesaria la inclusión de pruebas neuropsicológicas estandarizadas para evaluar el desempeño cognitivo en un amplio abanico de facetas para poder estudiar correlaciones con el volumen extraído de la estructura de interés. para este trabajo. Así que creemos que el intento de interpretar las posibles diferencias en el desempeño cognitivo en base a estos resultados y al planteamiento experimental elegido excede quizás los objetivos en este estudio, por lo que es recomendable integrar estos asuntos en trabajos más detallados elaborados al respecto.

Referencias bibliográficas.

Andreano, J.M. & Cahill, L. (2018). Sex influences on the neurobiology of learning and memory.

Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2016). Neurociencia: La exploración del cerebro. Barcelona: Wolters Kluwer.

Cold Spring Harbor Laboratory Press, 16, 248–266. doi: 10.1101/lm.918309.

Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 477-484. doi:10.1038/nrn1909.

Filipek, P.A., Richelme, C., Kennedy, D.N. & Caviness Jr., V.S., (1994). The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb. Cortex*, 4(4), 344–360

Frotscher, M. (2008). Atlas de Anatomía: con correlación clínica. Tomo 3, Sistema nervioso y órganos de los sentidos (9º ed). Madrid: Panamericana

Goldstein, J., Seidman, L., Horton, N., Makris, N., Kennedy, D. & Caviness, V. (2001) Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 11(6), 490–497

Maguire, E.A., & Hassabis, D. (2011) Role of the hippocampus in imagination and future thinking. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(11), E39.

Maller, J.J, Réglade-Meslin, C., Anstey, K.J & Sachdev, P. (2006). Sex and Symmetry Differences in Hippocampal Volumetrics: Before and Beyond the Opening of the Crus of the Fornix. *HIPPOCAMPUS*, 16(1), 80–90. doi:10.1002/hipo.20133

Nolte, J., & Angevine, J. B. Jr. (2009). El encéfalo humano en fotografías y esquemas (3ºed). Barcelona: Elsevier España.

O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press.

Perlaki, G. et. al., (2014). Are there any gender differences in the hippocampus volume afterhead size correction? A volumetric and voxel-basedmorphometric study. *Neuroscience Letters*, 570, 119–123. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.01

Rijkema, M., Everaerd, D., van der Pol C., Franke, B., Tendolkar, I. & Fernández, G. (2012). Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. *Hum Brain Mapp*, 33(5), 1246–1252. doi:10.1002/hbm.21283

Staff, R.T, Murray, A.D., Ahearn, T.S., Mustafa, N., Fox, H.C. & Whalley, L.J. (2012). Childhood Socioeconomic Status and Adult Brain Size: Childhood Socioeconomic Status Influences Adult Hippocampal Size. *Ann Neurol*; 71(5), 653–660. doi: 10.1002/ana.22631.

Tang, .T, Jiao, .Y, Wang, X. & Lu, Z, (2013). Gender versus brain size effects on subcortical gray matter volumes in the human brain. *Neurosci Lett*, 556(2013), 79–83.