

DIMORFISMO SEXUAL EN EL HIPOCAMPO Y EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE PSICOLOGÍA

Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna

Alumnas: Alonso Sánchez, Jennifer
Hernández García, Irene

Tutor: Niels Janssen

Curso académico: 2018-2019

ÍNDICE:

Resumen + abstract	2
1. Introducción	3
2. Método.....	12
- Participantes	12
- Instrumentos.....	12
- Diseño	14
- Procedimiento	15
3. Resultados.....	16
4. Discusión	18
5. Bibliografía	20

RESUMEN:

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se encuentra cada vez más presente en nuestra sociedad y, además, tiene una prevalencia mayor en mujeres que en hombres. Diversos estudios han intentado encontrar la diferencia existente entre el sexo femenino y el masculino para la EA, aunque sin éxito. La presentación amnésica de la Enfermedad de Alzheimer o EA afecta principalmente a la estructura hipocampal. Este estudio, mediante el uso de las imágenes obtenidas en MRI, se basa en el dimorfismo sexual sobre el volumen del hipocampo.

Se han desarrollado dos modelos de regresión teniendo en cuenta la variable sexo únicamente o las variables sexo y tamaño de la cabeza. El objetivo de este análisis ha sido comprobar cuál de estas variables influye en el volumen cerebral. Los resultados obtenidos son claros: el volumen cerebral, así como las diferentes estructuras cerebrales y subcorticales, depende el tamaño de la cabeza.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer (EA), resonancia magnética, dimorfismo sexual, hipocampo.

ABSTRACT:

Alzheimer's Disease (AD) is increasingly present in our society and, moreover, has higher prevalence in women than in men. Different studies have tried to find the difference between men and women in AD, but no clear differentiation is found. The amnesic presentation of AD mainly affects the hippocampal structure. This study, using the images obtained in MRI, is based on the sexual dimorphism in the volume of the hippocampus.

Two regression models have been developed taking into account the variable sex only or the variables sex and size of the head. The objective of this analysis has been to verify which of these variables influences brain volume. The results obtained are clear: the brain volume, as well as the different cerebral and subcortical structures, depends on the size of the head.

Key words: Alzheimer's Disease (AD), magnetic resonance, sexual dimorphism, hippocampus.

1- INTRODUCCIÓN:

En la actualidad la Enfermedad de Alzheimer o EA es la forma de demencia más común. Sin embargo, aún se desconoce la causa y la cura de la enfermedad, por lo que cualquier línea que aborde su estudio es válida. Cabe destacar además que la EA presenta una prevalencia mayor en mujeres que en hombres (Breslau, 2009; Johnson et al., 2003; Kessler et al., 2003, McLean et al., 2011; Moschetti et al., 2012). Durante el desarrollo de la enfermedad, la estructura hipocampal se ve afectada. El objetivo principal de este trabajo de investigación será comprobar la existencia de dimorfismo sexual para la Enfermedad de Alzheimer y volumen hipocampal utilizando imágenes de Resonancia Magnética.

Entrando en el tema que nos ocupa... Aunque existen diferencias biológicas obvias entre hombres y mujeres (altura, masa muscular, vello corporal, cromosomas, hormonas, etc.), estas no son razón suficiente para afirmar que “*los hombres son de Marte y las mujeres son de Venus*”. Las diferencias psicológicas, además, son mínimas y únicamente incubadas por el contexto cultural.

Los estereotipos, son *percepciones exageradas, con pocos detalles y simplificada que se tiene sobre una persona o grupos de personas que comparten características, cualidades y/o habilidades*. Todavía en la actualidad, y aunque existen estudios que rebaten los estereotipos de género, desarrollamos nuestro comportamiento personal y hacia el resto de personas en base a estos. El *sesgo de confirmación del estereotipo* explica cómo prestamos atención únicamente a la información que es coherente con nuestras creencias. Por ejemplo, cuando pensamos que las mujeres son más habladoras que los hombres, pero conocemos a un hombre que habla por los codos, omitimos esa información y la olvidamos convenientemente. El estereotipo es resistente al cambio.

Por otro lado, el término dimorfismo sexual describe las características biológicas que difieren entre los individuos del sexo masculino y femenino. Integra las diferencias en la apariencia externa entre los individuos de una misma especie según sea macho o hembra, pueden ser muy diversas.

Los dimorfismos sexuales en la raza humana se encuentran determinados por la genética y por las distintas acciones de las hormonas en hombres y en mujeres. En relación a la genética, la determinación sexual se da por la presencia de cariotipos XX o XY, más concretamente debida al cromosoma Y. La participación del genoma autosómico compartido por ambos sexos es relevante en el dimorfismo sexual, ya que la secuencia de ADN, la estructura de los genes y la frecuencia de los polimorfismos en los autosomas no son distintas entre ambos sexos. Sin embargo el genoma regulador, conjunto total de las diferentes moléculas de ADN, es sexualmente dimórfico.

En cuanto a las diferencias sexuales debido a la acción de las hormonas, desde que se establece la correspondiente gónada, testículo u ovario, según el sexo, la secreción hormonal de las mismas provoca gran parte de los cambios responsables de las diferencias sexuales debido a la acción de las hormonas. Se producen cambios genitales, extragenitales y, sobretodo, cerebrales. En resumen, destacamos que la previa aparición de las gónadas, la acción hormonal y la actividad de los genes producen el dimorfismo sexual.

Se conocen distintas teorías en relación al origen de las diferencias de género: teoría del Esquema de Género (Cross & Markus, 1933), la teoría Cognitivo-evolutiva (Kohlberg, 1966), las teorías biológicas, las teorías sociobiológicas, las teorías socioculturales y Estructurales del Género (Eagly, 1987). A continuación se explican brevemente cada una de ellas:

La Teoría cognitivo-evolutiva (Kohlberg, 1966), que subraya el papel activo del pensamiento del/la niño/a en la organización de las percepciones básicas de su cuerpo y de su mundo y considera que desarrolla el conocimiento de los estereotipos de género a través de lo que ve y oye a su alrededor. Otra teoría es la del Esquema de Género, la cual considera fundamental la idea de que el género es una categoría básica para comprender y comprometerse con el medio social (Cross & Markus, 1933).

Las teorías biológicas explican las diferencias entre mujeres y hombres en cognición, en conducta y en roles de género. La explican en base a: los genes, las hormonas (por un efecto prenatal y neonatal, específico de las hormonas y las conductas) y la estructura y el funcionamiento cerebral, con un análisis del cuerpo calloso, hipotálamo, amígdala, etc. (Rowe, 1982; Collaer & Hines, 2002).

Destacar también las Teorías sociobiológicas y psicólogos evolucionistas, donde se centran en las diferencias en conducta por su valor adaptativo para supervivencia. Diferencias de género surgen de la adaptación ancestral a los diferentes retos y demandas reproductivas a las que se han tenido que enfrentar mujeres y hombres.

Por último, mencionar las Teorías Socioculturales y Estructurales del Género, que enfatizan las estructuras y organizaciones sociales que definen y apoyan el género. Donde el origen de diferencias de género se encuentran más en las prácticas sociales e institucionales, que en las características invariantes de las personas (Eagly, 1987).

En relación al dimorfismo sexual en el cerebro, existen diversas investigaciones relacionadas con el volumen cerebral, entre ellas hay una gran diversidad de resultados. Destacar que algunos estudios se han tenido en cuenta el tamaño total del cerebro, mientras que otros no.

Diversos estudios confirman que el cerebro varón, en promedio, es mayor que cerebro de la mujer, incluyendo la corrección final por el peso corporal. Asimismo no se aprecia disparidad en cuanto a los volúmenes hemisféricos entre ambos sexos, ya que los dos poseen un hemisferio derecho mayor al izquierdo. Un estudio de Allen, et al., reveló que las mujeres tienen una mayor proporción de sustancia gris que los varones, esta diferencia se debe a que las hembras tienen una menor cantidad de sustancia blanca y no por una mayor cantidad de materia gris. De los análisis se desprendería que la variabilidad en el volumen de sustancia blanca había sido el factor de mayor peso en las diferencias entre sexos.

En un metanálisis de las diferencias sexuales en el cerebro de Ruigrok et al. (2014) se concluyó los hombres tienen mayor volumen en regiones que incluyen: hipocampo izquierdo y derecho, amígdala, giro parahipocampal anterior, polos temporales y el putamen.

Otro estudio, de meta-análisis de dimorfismo sexuales cerebrales (Ruigrok et al., 2014) encontraron mayor volumen en hombres en áreas de hipocampo en ambos hemisferios, amígdala, giro parahipocampal anterior, los polos temporales y el putamen, aunque no quedó de manera explícita que al diferencia sexual se deba a la estructura hipocampal.

Además existen diversos estudios que afirman las diferencias sexuales en la corteza, siendo el diámetro craneal y la densidad neuronal mayor en hombres. Por otra parte, en las mujeres se encuentran más conexiones neuronales. Por tanto el estudio del grosor de la corteza resulta difícil debido a que un sexo presenta mayor número de neuronas y el otro mayor número de conexiones neuronales. También, otro estudio comenta que el hipocampo en los hombres es, aproximadamente, un 6-7% mayor que en las mujeres (Tan et al., 2016), aunque teniendo en cuenta el tamaño total de la cabeza en ambos sexos, no se hallaron diferencias, por ello, no se podría hablar de una diferencia sexual.

Por ello, se ha decidido estudiar una estructura del cerebro concreta en lugar de la corteza en sí. Se observan diferencias sexuales en cuanto a la simetría cerebral, existiendo en las mujeres una mayor simetría entre ambas cortezas (derecha e izquierda) que en hombres. Destacando dicha asimetría en el sexo masculino, se han establecido diferencias en las distintas capacidades cognitivas; siendo más destacables las actividades viso-espaciales en hombres, las cuales son características del hemisferio derecho. Asimismo, las mujeres presentan mayores habilidades del lenguaje, destacables en el hemisferio izquierdo.

En un estudio de Echavarri, M. et al. (2007) se observó mayor rendimiento en pruebas de razonamiento verbal y abstracto y cálculo en hombres. Mientras las mujeres presentan mayor ventaja en pruebas de fluidez verbal, en test de ortografía y lenguaje. Existen también estudios que afirman hechos como que aquellos problemas relacionados con el lenguaje como el tartamudeo, la dislexia o el autismo son más comunes en hombres que mujeres (Wallentin, 2009).

En nuestro estudio se medirán, por lo tanto, las diferencias del volumen hipocampal entre hombres y mujeres. Por ello, cabe destacar revisiones del dimorfismo sexual cerebral (Cahill, 2006; Durtson et al., 2001; Gur et al., Hines, 2010) que afirman el hipocampo es proporcionalmente mayor en las mujeres debido a la mayor capacidad en tareas verbales y de memoria. Las mujeres tienen, or este motivo, mejores calificaciones en pruebas de lectura o escritura (Bea et al., 2000; Mullis et al., 2003).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa, que causa alteraciones histopatológicas en el cerebro como: la presencia de ovillos neurofibrilares, placas seniles, muerte neuronal y atrofia cerebral. Además, existe una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres que en hombres: el 65% de las personas afectadas por la enfermedad son mujeres, mientras que el 35% hombres.

Los ovillos neurofibrilares se producen principalmente por un fallo en la unión de la proteína tau (se encuentra hiperfosforilada) y los microtúbulos. En la Enfermedad de Alzheimer, la proteína tau se une a otros filamentos de la misma, produciéndose así los ovillos neurofibrilares. De esta manera, se desencadena un fallo en el mecanismo de transporte neuronal, que conlleva a muerte neuronal, liberándose así la proteína tau hiperfosforilada al medio extracelular, la cual puede ser detectada en el líquido cefalorraquídeo, creándose de esta forma un biomarcador.

Diversos estudios consideran las placas seniles el comienzo de la Enfermedad de Alzheimer. Se tratan de biomarcadores de depósito de la proteína β -amiloide, los cuales muestran niveles bajos de la proteína A β -42 en el líquido cefalorraquídeo.

Estas placas seniles se encuentran en diversas estructuras cerebrales como: amígdala, hipocampo y núcleos basales colinérgicos del cerebro anterior; todas ellas involucradas en las funciones mnésicas y en el control emocional.

La muerte neuronal y sucesivamente la atrofia cortical, se deben a la evolución de los ovillos neurofibrilares y las placas, ya que alteran la comunicación de las neuronas cerebrales. Los cambios histopatológicos nombrados afectan a las células piramidales del hipocampo, al núcleo basal de Meynert, a la amígdala y a diversas regiones cerebrales, produciendo la neurodegeneración en todo el cerebro. Por ello, esperamos un menor volumen hipocampal debido a la muerte neuronal y a la atrofia.

La Enfermedad de Alzheimer comienza de manera insidiosa y tiene un avance progresivo a lo largo de la demencia, además, tiene diversas presentaciones. En 2011 el NIA y la Alzheimer's Association realizaron cambios relevantes en el diagnóstico de la EA, entre ellos deja de ser un requisito imprescindible la afectación de la memoria para el diagnóstico de dicha demencia.

Para el diagnóstico de una demencia deben estar alteradas al menos dos de las siguientes funciones: memoria, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales o visoperceptivas, lenguaje, personalidad o comportamiento. Además de la funcionalidad de la persona, es decir, si la persona es dependiente o no.

Debido al objetivo del estudio, trabajaremos con los criterios de la demencia por Enfermedad de Alzheimer probable de presentación amnésica, ya que en ella se incluirán la afectación de las funciones mnésicas, las cuales se encuentran involucradas en el área temporomedial del cerebro, en la cual destaca la estructura del hipocampo.

La memoria semántica, la episódica y la autobiográfica se encuentran afectadas en la enfermedad de Alzheimer. Estos déficits mnésicos afectan al material verbal y al material visual. Se manifiestan en el paciente de manera sucesiva: reiterando las mismas ideas o preguntas, olvidan fechas importantes o donde han colocado determinados objetos. Presentan una pérdida de información previamente aprendida, de recuerdos recientes, de cómo usar determinados objetos y pierden la capacidad de reconocer determinados objetos o personas familiares (Junqué & Barroso, 2009).

Principalmente, en la EA se ve afectada la consolidación de nueva información, es decir, presentan amnesia anterógrada, son capaces de recordar con mayor facilidad eventos remotos del pasado. En fases avanzadas de la enfermedad aparece de manera progresiva amnesia retrógrada, afectando la capacidad para recuperar información de eventos lejanos en el tiempo.

Por todo lo definido anteriormente, es conveniente a la par de interesante, el estudio del dimorfismo sexual en el cerebro mediante imágenes de Resonancia Magnética. En este caso, estudiar de manera concreta el dimorfismo sexual en el volumen hipocampal, porque podemos encontrar diferencias en enfermedades neurodegenerativas, tales como la Demencia por EA de presentación amnésica, que pueden tener afectada de manera directa la estructura hipocampal.

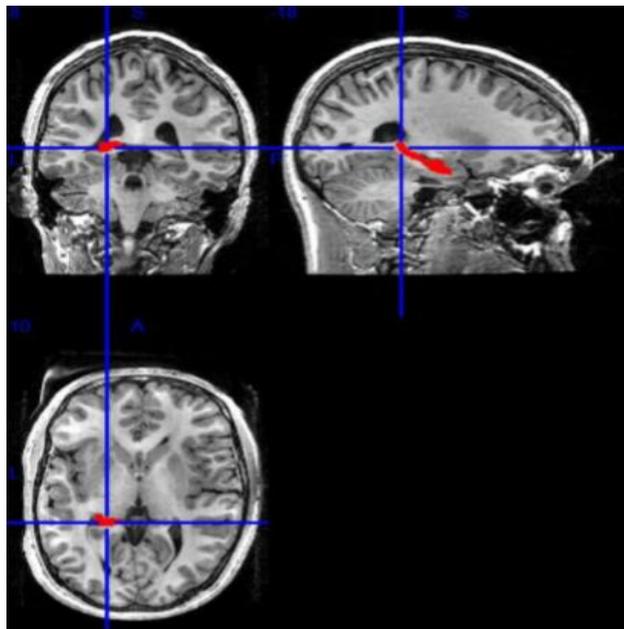
Para la adecuada comprensión de este estudio, es necesario conocer la definición de la sustancia blanca, la sustancia gris y la estructura hipocampal o hipocampo. Cada una de estas definiciones, así como sus funciones, se exponen a continuación:

La sustancia blanca está formada por fibras nerviosas mielinizadas. Es la encargada de transmitir información de las diferentes zonas corporales hacia la corteza cerebral, controla funciones corporales inconscientes como la temperatura, la presión de la sangre y el ritmo cardíaco.

La sustancia gris está formada por los cuerpos neuronales y por los terminales axónicos, dendritas y células gliales no mielinizados. Se encuentra en las regiones cerebrales implicadas en el control muscular, la percepción sensorial, la memoria, las emociones, el habla, la toma de decisiones y el autocontrol. Por tanto, cabe destacar que la densidad de la materia gris es un buen predictor para distinguir regiones cerebrales.

La formación hipocampal consta de 3 zonas: el hipocampo, el giro dentado y el subículo. Se encuentran en el lóbulo temporal y están conectadas mediante precisos circuitos intrahipocámpicos. La estructura hipocampal pertenece a las estructuras corticales del sistema límbico. Las principales funciones cognitivas del hipocampo son: memoria, memoria espacial, orientación espacial y la inhibición del comportamiento.

A continuación, se muestra en una imagen obtenida a partir del software MRIcron la estructura hipocampal de uno de los participantes delimitada en color rojo:



En la **Figura 1** observamos una imagen obtenida a partir del programa MRIcron. Se observa delimitada en color rojo la estructura del hipocampo.

El córtex entorrinal resulta también una estructura fundamental para la entrada y salida de información en el hipocampo, en la EA esta conexión se encuentra interrumpida debido a los ovillos neurofibrilares en las capas II y IV celulares. La capa II del córtex entorrinal es la ruta principal de entrada al hipocampo, en la EA la gran mayoría de neuronas procedentes de dicha capa se han convertido en ovillos neurofibrilares, terminando en la desmielinización de la vía perforante.

En la EA también se observa afectación del cerebro basal que puede contribuir a la afectación de la memoria. También se aprecian otros dos puntos de desconexión del hipocampo con la corteza entorrinal: el subículo y la capa IV del córtex entorrinal.

Se destaca el estudio previo publicado por Maguire et al. (2000) para la Facultad de Psicología de la Universidad de Londres se estudió el cambio del volumen hipocampal posterior en taxistas. Una de las principales funciones de la parte posterior del hipocampo es la habilidad espacial (crear mapas y saber orientarse en ellos). Por este motivo, se realizó el estudio con un grupo control, compuesto por londinenses no taxistas, y otro grupo compuesto por taxistas que previamente habían pasado un examen sobre nombres y direcciones de las calles de Londres. El estudio reveló que la parte posterior del hipocampo era mayor en el grupo de los taxistas y abrió un debate: ¿existe plasticidad en la parte posterior del hipocampo? ¿Aumenta el volumen de este con la experiencia espacial que adquirimos en nuestra vida cotidiana?

Sin embargo, el estudio previo más relevante para nuestro trabajo de investigación es el realizado por Allen et al., (2005) con imágenes de Resonancia Magnética. En este estudio se afirma que es el volumen de los principales sectores cerebrales el influenciado por la genética, mientras que las regiones menores pueden ser más sensibles al entorno. Además, se arrojó evidencia empírica sobre las diferencias entre el cerebro humano y el animal. De los estudios post-mortem realizados se llega a la conclusión de que, en promedio, el cerebro del varón es mayor que el de la mujer, incluso después de aplicar la corrección adecuada teniendo en cuenta el peso corporal. Sin embargo, el tamaño no es la única diferencia encontrada. También se destacó la tendencia de la mujer a tener más sustancia gris y menor cantidad de sustancia blanca que los hombres.

La conclusión del estudio de Allen et al., (2005): el cerebro del varón supera en más de 100 centímetros cúbicos el de la mujer, pero aunque exista dimorfismo sexual al hablar del volumen cerebral, las variaciones pueden atribuirse a las dimensiones físicas de la persona (como el tamaño de la cabeza) y no al específicamente al sexo.

En definitiva, se conoce que existe variabilidad en el tamaño de las estructuras cerebrales en función del tamaño de la cabeza. En otras palabras, cuanto mayor es el tamaño de la cabeza, mayor será el volumen cerebral y, por tanto, mayor será el volumen de las estructuras cerebrales y subcorticales (en nuestro caso, el hipocampo). Sin embargo, no se puede afirmar que el sexo influye en el volumen de las estructuras cerebrales, ya que no se ha encontrado evidencia al respecto.

Por lo tanto, se desarrollarán en nuestro estudio 2 modelos de regresión. En primer lugar se realizará un modelo de regresión simple, únicamente con la variable “sexo”. Más tarde, se realizará una regresión múltiple con ambas variables “sexo” y “tamaño de la cabeza”. Para ambos modelos, las variables dependiente e independiente serán volumen cerebral y sexo respectivamente.

Este trabajo de investigación estará enfocado en base a 2 objetivos: en primer lugar, comprender la influencia del dimorfismo sexual en las enfermedades neurodegenerativas, así como comprender las diferencias existentes en los procesos cognitivos entre hombres y mujeres. En este trabajo, la enfermedad neurodegenerativa de interés será la Enfermedad de Alzheimer o EA. Nuestra hipótesis nula, en la que se basará el estudio: no existen diferencias de tamaño en las estructuras cerebrales entre hombres y mujeres.

2- MÉTODO:

PARTICIPANTES:

La muestra consta de 60 participantes: 30 mujeres y 30 hombres. En el grupo de mujeres, las participantes tienen edades comprendidas entre los 19 y 48 años, mientras que los participantes del grupo de los hombres tienen edades comprendidas entre 19 y 60 años de edad. Las medias de edad para cada grupo son 27,35 y 28,95 respectivamente.

Todos los participantes de este estudio presentaban preferencia diestra, excepto una mujer que presentaba preferencia ambidiestra. Este dato es relevante ya que dependiendo de la preferencia manual, prevalecerá un hemisferio sobre el otro.

Sexo		
	Mujer	Hombre
	n=30	n=30
Edad	(19-48 años) $\mu=27,35$	(19-60 años) $\mu =28,95$
n total	30	30

Tabla 1. Características de los participantes del estudio.

INSTRUMENTOS:

Los instrumentos que se han utilizado para el desarrollo del trabajo se describen a continuación:

Resonancia magnética o RM:

La resonancia magnética ha sido un elemento clave para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado, ya que la base de datos utilizada se ha elaborado gracias a la participación voluntaria de 60 participantes en esta técnica.

También conocida como RM, la resonancia magnética es una técnica no invasiva e inocua que alinea, gracias al campo magnético que crea, los núcleos de átomos de hidrógeno en el organismo. Cuando el efecto del imán cesa, la resonancia libera energía en forma de ondas de radio. Según la frecuencia de estas ondas de radio, se crea una imagen que puede ser T1 o T2. Las imágenes relevantes para este estudio serán las imágenes scan T1, en las que se diferencian sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefaloraquídeo o LCR. Este tipo de imágenes permiten detectar atrofia o cambio morfológico. Por otro lado, las imágenes T2 suelen emplearse para detectar cuadros patológicos. Al superponer las distintas imágenes obtenidas se obtiene una imagen tridimensional del cerebro.

Este estudio se ha realizado en base a las imágenes scan T1, que han permitido observar la anatomía cerebral de cada uno de los 60 participantes. De esta forma, se han podido detectar aquellas posibles patologías caracterizadas por presentar atrofia o cambio morfológico, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer o EA (enfermedad en la que se centra este estudio).

Freesurfer V6.0:

FreeSurfer es un programa de software para el análisis y visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional de estudios transversales o longitudinales. Freesurfer permite la segmentación de la materia blanca-gris, reconstrucción de modelos de superficie cortical (límites sustancia gris-blanca), etiquetado de regiones en la superficie cortical y de estructuras cerebrales subcorticales, etc. El programa mide la distancia entre la materia gris y la blanca, con el fin de obtener una medida de todas las áreas cerebrales y de esta manera obtener el volumen de cada una de ellas, en este caso concreto el volumen de la estructura hipocampal. Freesurfer permite la visualización y el análisis de los datos obtenidos en la resonancia magnética.

Cabe destacar que este programa, Freesurfer V6.0, es uno de los más utilizados para el procesamiento de neuroimagen obtenida mediante resonancia magnética.

MRICron:

El software MRICron analiza de forma conjunta las imágenes de un mismo cerebro obtenidas mediante la técnica RM o resonancia magnética. Este programa informático diferencia entre la sustancia blanca y la sustancia gris, además de eliminar toda aquella parte de la imagen que no pertenece al cerebro. El software analiza imágenes en formato NifTi, multiplataforma y crea representaciones del volumen de estructuras cerebrales. A partir de los datos obtenidos en la resonancia magnética MRICron permite la visualización en imágenes de los cerebros de los participantes. Asimismo, es capaz de delimitar la frontera entre la sustancia gris y blanca, eliminando el resto de zonas que aparecen en la imagen que no corresponden al cerebro.

Rstudio:

El software Rstudios ha sido diseñado para la computación estadística y creación de gráficas a partir de las bases de datos elegidas por el investigador. El programa funciona a partir de librerías o herramientas que se encuentran, la mayoría, en la instalación del programa por defecto. En este estudio se ha utilizado la versión 1.1.419.

DISEÑO:

El análisis de los datos se ha realizado teniendo en cuenta las variables dependientes e independientes. Se ha tomado como variable dependiente el volumen de la estructura cerebral deseada, es decir, el volumen del hipocampo. Por otro lado, se ha tomado como variable independiente el sexo de los participantes del estudio. La edad de los participantes será una variable de control, ya que está equiparada en ambos grupos. También el volumen total del cerebro será una variable de control.

En primer lugar se ha realizado una regresión simple únicamente con la variable sexo. Es decir, este análisis se ha desarrollado con el factor “sexo” con dos niveles (hombre y mujer). El objetivo de este análisis será encontrar diferencias en el volumen de la estructura hipocampal entre hombres y mujeres.

Sin embargo, como no existe evidencia que afirme que el volumen total del cerebro depende del sexo del participante, se desarrolla una regresión múltiple con las variables “sexo” y “tamaño de la cabeza”, ya que esta última se convierte en una variable relevante para el estudio. En otras palabras, no se puede afirmar que el volumen de las estructuras cerebrales depende del sexo del participante, sino que depende del tamaño de la cabeza de este.

PROCEDIMIENTO:

En primer lugar, para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, [1] los 60 participantes descritos anteriormente participaron, voluntariamente, en la realización de una resonancia magnética. Con cada una de estas imágenes T1 obtenidas, el profesor Niels Jansen preparó la base de datos.

Tras esto, [2] se analizaron, con el programa Freesurfer V6.0, cada una de las imágenes T1 y se compararon ambas sustancias gris y blanca, conociendo de este modo el lugar de delimitación de las sustancias para cada uno de los participantes. De igual forma, se ha señalado cada estructura hipocampal. En tercer lugar, [3] con el programa MRICron, se ha conocido el volumen de las sustancias blanca y gris y el volumen hipocampal de cada uno de los 60 participantes.

Por último, [4] con el programa Rstudios, se han llevado a cabo los análisis de regresión simple y regresión múltiple descritos más tarde.

3- RESULTADOS:

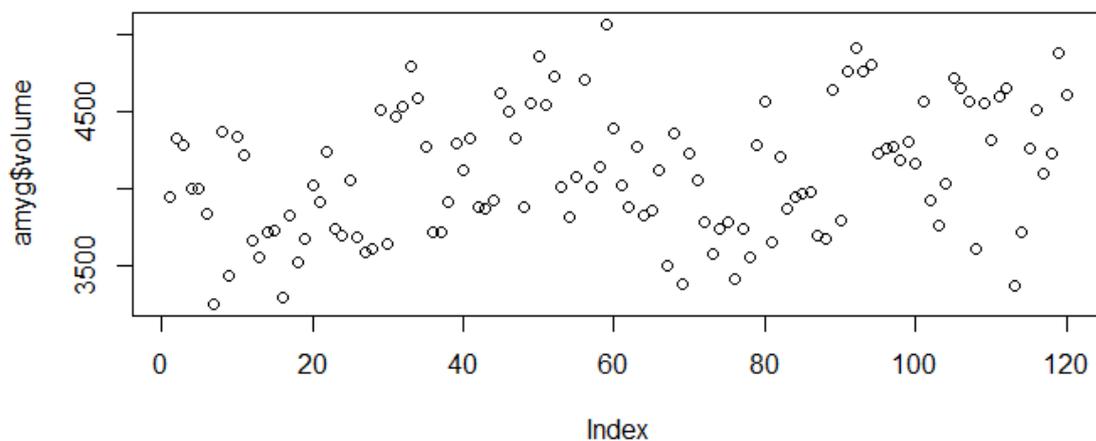
Se exponen a continuación los resultados obtenidos para ambos modelos de regresión y las gráficas correspondientes:

Para la regresión simple:

Variable	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	3883.01	45.17	85.916	0.0000000000000002
SexoV	429.22	63.88	6.719	0.000000000683

Tabla 2. Resultados obtenidos en el análisis de regresión simple.

En este modelo de regresión simple se ha utilizado únicamente el factor “sexo”. Como se puede comprobar con los resultados obtenidos, no se puede afirmar que el volumen de las estructuras cerebrales depende del sexo biológico. No se obtienen resultados significativos para la variable sexo [$F(118) = 45.14$; $p < 0.001$].



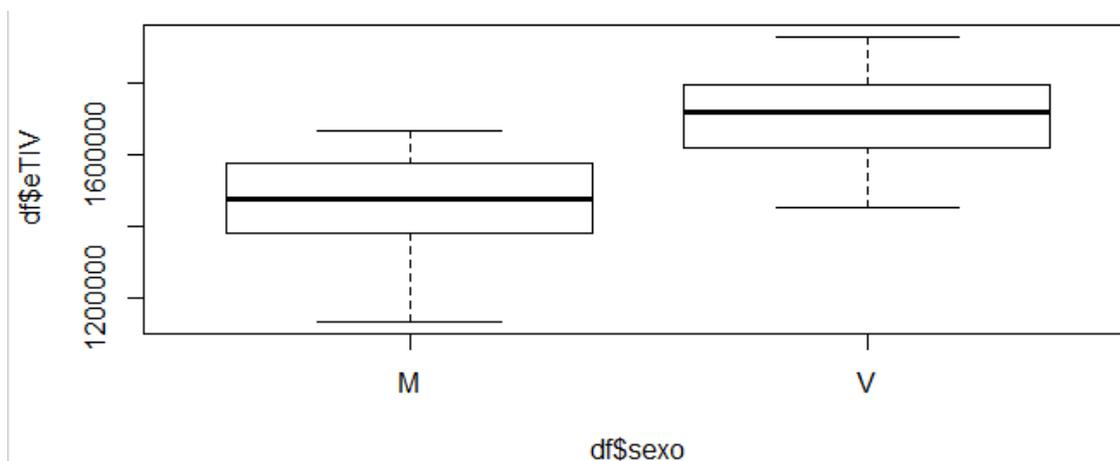
Gráfica 1. Resultados obtenidos en el modelo de regresión simple.

Para la regresión múltiple:

Variable	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	1697.5071478	309.3398926	5.488	0.0000002396052
SexoV	57.6788084	74.8062061	0.771	0.442
Etiv	0.0014982	0.0002105	7.119	0.0000000000946

Tabla 3. Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple.

Sin embargo, al observar los resultados obtenidos en el modelo de regresión múltiple con las variables “sexo” y “tamaño de la cabeza” se destacan el resultado significativo para la variable “tamaño de la cabeza”. Es decir, se puede afirmar que el volumen de las estructuras cerebrales, en nuestro caso del hipocampo, depende del tamaño de la cabeza, [F(117) = 57.41; p<0.001].



Gráfica 2. Resultados obtenidos en el modelo de regresión múltiple.

4- DISCUSIÓN:

La demencia asociada a la Enfermedad de Alzheimer es la más prevalente en la actualidad, siendo mayoría las mujeres afectadas. La causa de la enfermedad aún no se conoce con exactitud, y por tanto, su medicación tampoco. Debido a esta última reflexión cualquier factor puede influir o aportar favorablemente en la investigación para conocer la etiología de la EA. Durante el desarrollo de este trabajo de investigación se pretende identificar y comprobar la existencia de dimorfismo sexual en el volumen de la estructura hipocampal, estructura principalmente afectada en la enfermedad. El fin: encontrar los factores que puedan explicar que el desarrollo de la EA se produzca mayoritariamente en el sexo femenino.

Por otro lado, se conoce que existe variabilidad en el volumen de las estructuras cerebrales entre hombres y mujeres, pero se desconoce la causa real del dimorfismo sexual: ¿la diferencia del volumen cerebral es causada por el sexo o por el tamaño de la cabeza? Estudios previos corroboran la existencia de dimorfismo sexual en el volumen de las estructuras cerebrales, pero olvidan el importante papel físico del tamaño de la cabeza. En este trabajo de investigación se han desarrollado dos modelos de regresión para conocer la respuesta a esta pregunta. En el primero, únicamente se ha tenido en cuenta el sexo. En el segundo, se han tenido en cuenta el sexo y el tamaño de la cabeza. Se han encontrado resultados significativos únicamente para el tamaño de la cabeza. En definitiva, no se puede afirmar que el volumen de las estructuras cerebrales dependen del sexo, sino del tamaño de la cabeza. Los resultados obtenidos permiten rechazar la hipótesis nula: no existen diferencias de tamaño en las estructuras cerebrales entre hombre y mujeres.

En otras palabras, cuanto mayor es el tamaño de la cabeza, mayor será el volumen cerebral y, por tanto, mayor será el volumen de las estructuras cerebrales y subcorticales (en nuestro caso, el hipocampo). No se puede afirmar que el sexo influye directamente en el volumen de las estructuras cerebrales, ya que no se ha encontrado evidencia al respecto. Pero, ¿existe correlación entre el sexo y el tamaño de la cabeza? Es decir, ¿es mayor el tamaño de la cabeza siendo hombre que siendo mujer? Sea como sea, el volumen cerebral depende del tamaño de la cabeza pero es independiente del sexo según los resultados obtenidos en este estudio de investigación.

Resulta necesario en este punto tener en cuenta algunas limitaciones del estudio realizado. En primer lugar, la muestra con la que se trabaja, de $n=60$, es muy limitada. Lo ideal para la realización del trabajo sería contar con una muestra mucho mayor. Además, los participantes a los que se les ha realizado la resonancia magnética son demasiado jóvenes y aún no existen diferencias cerebrales que puedan estar relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer o EA. Se propone, por lo tanto, para incrementar la validez del estudio, realizar el estudio de forma longitudinal (prolongado en el tiempo con los mismos sujetos). Esta idea que se propone incluye realizar una MRi y un seguimiento neuropsicológico cada 5 años a cada uno de los participantes para, de esta forma, hacer un seguimiento y detectar aquellos factores que intervienen en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer o EA (en caso de que se diera en algunos de los participantes). También de esta manera se tendría en cuenta la relación entre la atrofia cerebral y los déficits cognitivos asociados a la edad.

En definitiva, se conoce la Enfermedad de Alzheimer o EA como la demencia que más prevalece en la actualidad. Además, las afectadas por la enfermedad son en su mayoría mujeres. ¿Cómo se puede explicar este fenómeno? A nivel cerebral existe una diferenciación clara en el volumen del cerebro y, por tanto, de las estructuras cerebrales y subcorticales en función del tamaño de la cabeza: a menor tamaño de la cabeza, menor volumen cerebral total. Por norma general, son los hombres los que poseen mayores cabezas y, por lo tanto, mayor volumen cerebral pero, ¿afecta el volumen cerebral en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tales como la Enfermedad de Alzheimer o EA? Conocer este dato arrojaría evidencia sobre el hecho de que la mayoría de las personas afectadas por la Enfermedad de Alzheimer fueran mujeres. Sin embargo, según los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, únicamente se puede afirmar que, tal y como se explicaba anteriormente, el volumen total cerebral depende del tamaño de la cabeza, pero no del sexo biológico.

5- BIBLIOGRAFÍA:

1. Albert, M.S., Jones, K., Savage, C.R., Berkman, L., Seerman, T., Blazer, D., y Rowe, J.W. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Psychology and Aging*, 10, 578-589.
2. Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005). Estructura del cerebro humano. *Investigación y Ciencia*, 340, 68-75.
3. Arbucke, T.Y., Gold, D.P., Andres, D., Schwartzman, A.E., y Chaikelson, J. (1992). The role of psychosocial context age, and intelligence in memory performance of older men. *Psychology and Aging*, 7, 25-36.
4. Breslau, N., (2009). The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma Violence Abuse* 10, 198–210.
5. Cortical plasticity and motor learning: variability in response to non-invasive brain stimulation and its relation with motor learning = Plasticidad cerebral y aprendizaje: variabilidad inter-e intra-individual en la respuesta a la estimulación cerebral no invasiva y su relación con el aprendizaje motor. (2015). Universidade da Coruña. Departamento de Educación Física e Deportiva.
6. Davidson JM. Characteristics of sex behavior in male rats following castration. *Aim Behav* 1966; 14: 266-72.
7. Del Campo, S. D. A. (2006). Hacia un planteamiento semiótico del estereotipo publicitario de género. *Signa: Revista de la Asociación Española de Semiótica*, 15.
8. Echavarri, M., Godoy, J., & Olaz, F. (2007). Diferencias de género en habilidades cognitivas y rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Universitas Psychologica*, 6(2), 319-329. Recuperado a partir de <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revPsycho/article/view/120>
9. 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.
10. García-Porrero, J. and Hurlé González, J. (n.d.). *Neuroanatomía humana*. Madrid: panamerica.

11. Gur, R.C., Bockow, T., Gur, R.E., (2010). Gender differences in the functional organization of the brain. In: Legato, M.J. (Ed.), *Principles of Gender-Specific Medicine*, 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 75–86.
12. Gur, R.C., Gunning-Dixon, F., Bilker, W.B., Gur, R.E., (2002). Sex differences in temporo-limbic and frontal brain volumes of healthy adults. *Cereb. Cortex* 12, 998–1003.
13. Joel, D. y Fausto-Sterling A. (2016). Beyond sex differences: new approaches for thinking about variation in brain structure and function. *Philosophical Transaction. R. Soc. B*, 371: 20150451. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0451>
14. Johnson, D.M., Shea, M.T., Yen, S., Battle, C.L., Zlotnick, C., Sanislow, C.A., Grilo, C.M., Skodol, A.E., Bender, D.S., McGlashan, T.H., et al., (2003). Gender differences in borderline personality disorder: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Compr. Psychiatry* 44, 284–292.
15. Junqué, C. y Barroso, J. (2009). *Manual de Neuropsicología* (p. 97-123). Madrid: Síntesis.
16. Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., Wang, P.S., (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289 (23), 3095–3105.
17. Kohlberg, L. (1982): “Moral stages and moralizations”. En T1 Lickona (ed). *Moral development and behavior*. Trad. Cast. Infancia y Aprendizaje, 20, p 33-51.
18. Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D., (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398-4403.
19. McLean, C.P., Asnaani, A., Litz, B.T., Hofmann, S.G., (2011). Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal Psychiatry. Research*. 45, 1027–1035.
20. Montoro, N., Montes, J., y Arnedo, A., (2012). Demencia de tipo Alzheimer. En Panamerica. (Ed),. *Neuropsicología a través de los casos clínicos*.(pp.257-270). Madrid, España: Editorial Médica Panamerica.

21. Moschetti, K., Cummings, P.L., Sorvillo, F., Kuo, T., (2012). Burden of Alzheimer's disease-related mortality in the United States, 1999–2008. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60, 1509–1514.
22. Obeso, J. and Retuerto, R. (2002). Dimorfismo sexual en el acebo, *Ilex aquifolium*: ¿coste de la reproducción, selección sexual o diferenciación fisiológica?. *Revista chilena de historia natural*, 75(1).
23. Ruigrok, A.N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J., Suckling, J., (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 39, 34–50.
24. Shields, S. A. (1975). Functionalism, Darwinism, and the Psychology of women. *American Psychologist*, 30, 739-754.
25. Surfer.nmr.mgh.harvard.edu. (2019). *FreeSurferWiki - Free Surfer Wiki*. [online] Available at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>.
26. Tan, A., Ma, W., Vira, A., Marwha, D., y Eliot, L. (2016). El hipocampo humano no es dimórfico sexualmente: metanálisis de volúmenes de MRI estructurales. *Neuroimagen*, 124, 350-366.