



**Facultad de Psicología y Logopedia**  
Universidad de La Laguna

# **Dimorfismo sexual: el Hipocampo y la Enfermedad de Alzheimer**

## **Trabajo de Fin de Grado de Psicología**

Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de La Laguna

Curso académico 2019-2020

Alumno: Carlos Ferrera Vervliet

Tutor: Niels Janssen

# ÍNDICE

Resumen .....	2
1.Introducción.....	3-10
1.1 Dimorfismo sexual	
1.2 Enfermedad de Alzheimer	
1.3Hipocampo	
2.Método.....	11-13
2.1 Participantes	
2.2 Instrumentos	
2.3Diseño	
2.4 Análisis estadísticos	
3.Resultados.....	13-15
4.Discusión.....	15-17
5.Bibliografía.....	18-19

**Resumen:**

Numerosos estudios publicados a lo largo de los años afirman que entre hombres y mujeres existen diferencias en la apariencia física. Estas se extienden a la morfología del cerebro, el rendimiento cognitivo y el padecimiento de ciertas patologías. En enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA) la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, por lo que surge el planteamiento sobre si algún área cerebral relacionada con la enfermedad puede presentar diferencias entre ambos sexos. Mediante una muestra de 60 participantes (30 mujeres y 30 hombres) se pretende ver si existe dimorfismo sexual en el volumen del hipocampo examinando imágenes de resonancia magnética (RM). Para los análisis estadísticos se utilizan dos modelos de regresión, uno simple y otro múltiple, en los que se aprecia la importancia que tiene el ajuste del volumen intracraneal total en la interpretación de los resultados.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, hipocampo, dimorfismo sexual, RM.

**Abstract:**

Numerous studies published all over the years affirm between men and women there are differences in physical appearance. These extend to the morphology of the brain, cognitive performance and the suffering of certain pathologies. In neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), the prevalence is higher in women than in men, so the question arises about whether any brain area related to the disease can present differences between sexes. Using a sample of 60 participants (30 women and 30 men), the intention is to see if exist sexual dimorphism in the hippocampal volume by examining magnetic resonance imaging (MRI). For the statistical analyses, two regression models are used, one simple and other multiple, in which the importance of adjusting the total intracranial volume in the interpretation of the results is appreciated.

Keywords: Alzheimer's disease, hippocampus, sexual dimorphism, MRI.

## **1. Introducción**

En el presente trabajo se pretende confirmar con los datos disponibles si existe dimorfismo sexual en el cerebro de hombres y mujeres humanos. Además, se relacionarán estas posibles diferencias entre sexos con la Enfermedad de Alzheimer y una estructura que juega un papel fundamental en su curso, el hipocampo. De esta forma se contrastarán los resultados con datos de estudios relevantes dentro del tema que se aborda para lograr una mejor comprensión de esta realidad de carácter tan complejo y multifactorial.

Se parte de un planteamiento basado en que la diferencia de cantidad en el volumen de sustancia gris del hipocampo puede marcar un importante papel en las diferencias encontradas en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer.

### **1.1 Dimorfismo sexual**

El dimorfismo sexual es un término que alude a las diferencias en los rasgos anatómicos que se encuentran entre los machos y hembras de una misma especie. En seres humanos es evidente que también hay diferencias aparentes como la mayor altura, peso y proporción de vello corporal de los hombres respecto a las mujeres, por ejemplo. Como evidencia existen datos de un estudio realizado por la OECD (2009), donde en una muestra de personas de 27 países diferentes de edades comprendidas entre los 20 y 49 años mostró una mayor altura media de los hombres, de 177 centímetros, frente a los 164 que promediaban las mujeres.

Además, mujeres y hombres no solo se diferencian en la apariencia externa, ya que como recogen Kolb y Wishaw (2017), en el periodo prenatal intervienen las hormonas gonadales y dan como resultado el aspecto sexual, el moldeamiento de las identidades como hombre y mujer y de esa forma, la preparación para participar en las conductas relacionadas con el sexo.

Por lo tanto, es fundamental el proceso donde las gónadas indiferenciadas se transforman en testículos por medio de la acción del gen SRY que se encuentra en el cromosoma Y, resultando en la masculinización del cuerpo del hombre, sus órganos genitales y el cerebro masculino por medio de la acción de la hormona testosterona

(Kolb y Wishaw, 2017). A su vez, si este proceso no se lleva a cabo el entorno hormonal del organismo es diferente y produce la diferenciación fenotípica femenina.

En la línea de la importancia que tienen las hormonas en las diferencias entre hombres y mujeres a nivel cognitivo, destacan las aproximaciones resumidas por Hampson y Kimura (2005) donde diferentes participantes del sexo femenino rendían comparativamente más en tareas espaciales y verbales cuando durante el ciclo menstrual tenían unos niveles de hormonas femeninas (estradiol y progesterona) más bajos y altos respectivamente (Citado en Kolb y Wishaw, 2017, p.167). Además, estos datos pueden ser susceptibles a la interpretación de que individuos con elevados niveles de hormonas sexuales femeninas en comparación a los andrógenos rindan mejor en tareas que intervengan habilidades verbales, mientras que en personas con altos niveles de andrógenos y bajos en progesterona y estrógenos presenten mejor rendimiento en tareas espaciales. Esto se apoya en datos que apuntan a la mayor aceptación de que las mujeres presentan mejores resultados en pruebas verbales, fluidez y memoria verbal; mientras que los hombres tienen un mejor rendimiento en pruebas de rotación espacial, laberintos y tareas de razonamiento matemático (Kimura, 1996).

Wallentin (2009) en una revisión sobre las habilidades cognitivas y áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje, afirma que existen diferencias entre sexos en ciertos problemas del lenguaje como el tartamudeo, la dislexia, el autismo y la esquizofrenia. Según la tendencia de la revisión, estos déficits son más comunes en los hombres que las mujeres. Estos datos contrastan con los obtenidos en otros estudios donde las mujeres obtienen mejores calificaciones en pruebas de lectura o escritura (Bae et al. 2000; Mullis et al. 2003). Por lo tanto, surge el planteamiento del por qué hay una marcada diferencia en mujeres y hombres en lo relativo al rendimiento y déficits en el lenguaje, y cuál es la causa.

Además, en ciertas enfermedades neurodegenerativas también parecen existir ciertas tendencias que según diversos estudios sugieren la existencia de diferencias entre hombres y mujeres. Pese a que actualmente no se dispone de un estudio epidemiológico lo suficientemente actualizado sobre la enfermedad de Parkinson, hay corrientes de estudios que apuntan a la doble proporción de hombres afectados

respecto a las mujeres y otras que sugieren que el hombre tiene 1.5 más posibilidades de presentar la enfermedad (Peñas, 2015).

Sobre la enfermedad de Alzheimer y el hipocampo se hablará con mayor detenimiento por su importante impacto en este trabajo, aunque es conveniente resaltar que las diferencias encontradas en habilidades cognitivas y prevalencias de diversos trastornos inducen a pensar que los cerebros de hombres y mujeres son diferentes; y conforma uno de los factores principales que explican dichas diferencias y motivan este estudio.

## **1.2 Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer es una patología de carácter neurodegenerativo asociada a la edad que afecta en su mayoría a personas mayores de 60 años y es diagnosticada en el 1% de las personas mayores de 65 años y el 50 % en las mayores de 85 (Junqué y Barroso, 2009). Afecta a más de 4 millones de personas en los Estados Unidos y produce más de 100.000 muertes por año, y el riesgo de la enfermedad aumenta bruscamente a medida que pasan los años.

Se caracteriza principalmente por cursar un inicio insidioso con un deterioro progresivo del funcionamiento psicológico. Aunque generalmente se produce un deterioro en los dominios del lenguaje, la personalidad y el estado de ánimo, los cambios más llamativos que se pueden apreciar en un principio son los producidos a nivel mnésico. El alcance del daño en la memoria, como en los demás dominios, depende del estadio en el que se encuentre la enfermedad, aunque hay un patrón general de disfuncionalidad en la memoria declarativa, especialmente la episódica y la semántica. Además, en estos pacientes se observan dificultades para recordar las tareas cotidianas y crear nuevos aprendizajes. En un inicio la memoria retrógrada está relativamente conservada, pero se va a ir deteriorando a medida que avanza el curso de la EA.

La enfermedad produce una atrofia cerebral progresiva que macroscópicamente muestra el cerebro disminuido tanto en peso como en volumen. Esto es debido a la muerte neuronal que sigue el proceso neurodegenerativo. Se aprecian cúmulos proteicos en forma de placas llamados placas amiloides en el medio extracelular y

ovillos neurofibrilares producidos por la hiperfosforilación de la proteína tau cuando se une a los microtúbulos en el medio intracelular. Para establecer un buen diagnóstico de la enfermedad hay que tener en cuenta que el envejecimiento normal también consta con la presencia de ambas estructuras, aunque con diferente densidad y distribución cerebral (Junqué y Barroso, 2009).

A nivel neocortical no existe un patrón uniforme de neurodegeneración, pero la tendencia general expone que la corteza se atrofia aproximadamente un tercio de su volumen. Las principales zonas afectadas suelen ser las cortezas parietal posterior, temporal inferior y límbica, mientras que los lóbulos frontales también presentan afección pero en menor magnitud.

La atrofia se desarrolla principalmente en el sistema límbico, ya que es el área que más sufre los cambios neurodegenerativos. Una estructura de vital importancia es la corteza entorrinal, debido a que mueren muchas de sus células, que además de limitar sus funciones afectan a otras estructuras como el hipocampo por ser unas de sus principales vías de relevo. El hipocampo padece una desconexión con la corteza entorrinal en la vía aferente y también con el subículo y la corteza entorrinal en la vía eferente que mantiene las conexiones con la corteza cerebral. Por lo tanto, la atrofia del hipocampo es un factor relevante que puede medirse mediante RM y sirve para identificar a pacientes con EA (Junqué y Barroso, 2009).

La Enfermedad de Alzheimer, como demencia asociada a marcadores neuropatológicos entre los que destacan los ovillos neurofibrilares y las placas amiloides, requiere de una detección e identificación en densidad y distribución en el cerebro porque estos marcadores biológicos también aparecen durante el envejecimiento normal.

En el inicio de la enfermedad parece que la pérdida neuronal es un factor de menor importancia comparándolo con la disminución de la densidad sináptica. Un estudio de Allen, Bruss y Damasio (2005) indica que la aparente inclinación a creer que las mujeres tienen más sustancia gris que los hombres se debe a que las primeras tienen menos sustancia blanca que los segundos, por lo que las diferencias que recogían los análisis a favor a las mujeres en proporción de sustancia gris-sustancia blanca se debían a la variabilidad de la sustancia blanca entre sexos y no porque ellas realmente

presentaran mayor cantidad de sustancia gris, ya que los datos sugieren lo contrario (los hombres tenían un 9,3% más de SG y un 17,4 % más de sustancia blanca).

La evidencia que documenta la literatura científica hasta ahora afirma que en la enfermedad de Alzheimer existen diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres, siendo éstas quienes presentan un mayor número de casos. Niu, Álvarez, Guillén y Aguinaga (2017) recogen en su estudio que la prevalencia de la EA en Europa es del 5,05%, distribuyéndose según el sexo en un 3,31% en hombres y un 7,13% en mujeres con una tendencia creciente por grupos de edad. Adicionando los datos vinculados a los niveles de atrofia del hipocampo y el propósito de este estudio, surge el planteamiento hipotético sobre la posibilidad de que un mayor volumen de sustancia gris que puedan presentar los hombres en la estructura sirva como factor de protección ante el desarrollo de la patología. A continuación, se exponen numerosos estudios que pretenden mostrar evidencia sobre si realmente existe dimorfismo sexual en el hipocampo y así observar si lo comentado alberga algún tipo de sentido práctico.

### **1.3 Hipocampo**

El hipocampo es una estructura cerebral de aspecto tubular cuyo término deviene etimológicamente del latín *hippocampus* y el griego *hippókamos*, cuyo significado es “caballito de mar” por su gran parecido a este animal al apreciarla desde la perspectiva de un corte coronal. Como estructura límbica, está situada desde la neocorteza lateral del lóbulo temporal medial hasta la línea media del cerebro, en el telencéfalo.

Respecto a las funciones del hipocampo y las regiones adyacentes como la corteza entorrinal, perirrinal y parahipocampal se activan ante el recuerdo de información aprendida, aunque los recuerdos remotos muy consolidados dependen de otras estructuras en el córtex asociativo. Además, las áreas del córtex temporal medial juegan un papel fundamental en la formación de la memoria declarativa (Bear, Connors & Paradiso, 2008).

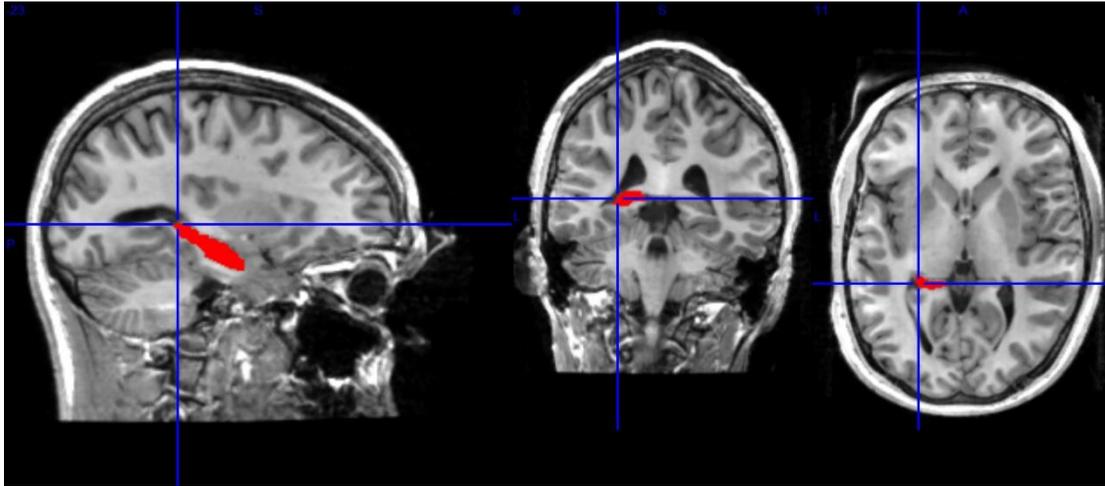


Figura 1. Imágenes del hipocampo en diferentes cortes.

Es interesante comentar la importancia que tuvo el caso del paciente H.M. en el descubrimiento de las funciones del hipocampo. Debido a una epilepsia incurable, al paciente se le extirpó bilateralmente en la corteza temporal medial la parte circunscrita a la corteza, el núcleo amigdalino adyacente y las dos porciones anteriores del hipocampo. Las consecuencias fueron serios problemas en el aprendizaje y la memoria declarativa. Desarrolló una amnesia anterógrada muy grave que conllevó a dificultades en el aprendizaje topográfico y sobre lo que ocurría a su alrededor; y una amnesia retrógrada mucho más leve, ya que el paciente H.M. sabía quién era y retenía la mayoría de las habilidades que había adquirido antes de la cirugía. Esto puso de manifiesto el importante papel que juega el hipocampo en los procesos de aprendizaje.

Por otra parte, parece que el hipocampo interviene en la memoria autobiográfica. Tulving (2002) propone que la capacidad que da continuidad al yo como una entidad consistente a lo largo del tiempo se denomina conciencia auto-noética. El caso clínico del paciente K.C. ha permitido estudiar este fenómeno, ya que al sufrir un accidente y lesionarse la corteza (incluida la corteza temporal medial y el hipocampo) y diversas regiones subcorticales, además del desarrollo de una amnesia anterógrada grave, perdió la capacidad de viajar en el tiempo subjetivo al pasado y futuro, es decir, no podía recuperar acontecimientos autobiográficos en los que había estado presente desde su nacimiento. Por lo tanto, con este caso clínico se plantea qué alcance disfuncional en la memoria autobiográfica se puede alcanzar si se lesiona el

hipocampo, y cómo afecta a la capacidad de imaginar lo que puede pasar en el futuro y lo que ha ocurrido en el pasado.

Todavía es discutible el papel del hipocampo en la memoria debido a la dificultad que supone encontrar una lesión limitada exclusivamente de la estructura, aunque la desconexión del hipocampo con las estructuras adyacentes puede producir un cuadro amnésico similar al que seguiría su daño exclusivo. Aún cuando es discutible su contribución específica a la memoria, los estudios que se han hecho con pacientes permiten extraer que la amnesia anterógrada se manifiesta de una forma más grave que la retrógrada; que la memoria episódica está más gravemente afectada que la semántica; que la memoria autobiográfica tiene una afectación particularmente grave; y que el “viaje en el tiempo” está disminuido (Kolb y Wishaw, 2017)

Además, se ha visto que el hipocampo está involucrado en la conducta espacial. Parece ser que las personas con el hipocampo derecho lesionado olvidan rápidamente la información que espacialmente ha sido codificada (Smith y Milner, 1989). Al mismo tiempo, una investigación de Maguire, Woollet y Spiers (2006) compararon los hipocampos de una muestra londinense de taxistas con otra de conductores de autobús. Encontraron que el hipocampo posterior tenía un mayor volumen en los taxistas y el anterior era mayor en los conductores de autobús. En adición, se vio que la experiencia en años de conducción correlacionaba con un aumento del hipocampo posterior derecho y una disminución del anterior solo en el grupo de taxistas. Por lo tanto, se plantea en qué magnitud puede ser afectada esta estructura por la influencia del ambiente.

En cuanto al dimorfismo sexual en el cerebro, existen estudios que muestran disparidad en los resultados. Hay algunos que son favorables en la existencia de dimorfismo sexual y otros que no.

Trabajos como el metaanálisis de Ruigrok et al. (2014) encuentra resultados que apuntan a un mayor volumen y densidad de tejidos en estructuras cerebrales como el hipocampo, la amígdala izquierda, la corteza insular y el putamen (entre otras) de los hombres en comparación con las mujeres. Por otro lado, otro metaanálisis de Tan et al. (2016) arroja resultados que siguen la línea de la existencia de dimorfismo sexual encontrando un volumen mayor del hipocampo en los hombres. Lo interesante es que cuando se introdujo en el análisis estadístico la variable tamaño total de la cabeza

desaparecieron las diferencias entre sexos. Esto se debe al mayor tamaño del cerebro que presentan los hombres frente a las mujeres y la proporcionalidad que muestran las estructuras cerebrales respecto al volumen total del cerebro en ambos sexos. Así, en los estudios que se considera el volumen total del cerebro, se está partiendo de que “a mayor cerebro mayor volumen de sus estructuras”, por lo que en muchas investigaciones se corrigen los resultados y queda eliminado el efecto de dimorfismo sexual masculino.

De igual manera, un estudio reciente de Ritchie et al. (2018) utilizó una muestra gigantesca de 2750 mujeres y 2466 hombres proporcionada por el UK Biobank. La media de edad de los participantes era 61.7 años, comprendida en un rango de 44 a 77 años. Las conclusiones que se extrajeron de la investigación evidencian la ausencia de dimorfismo sexual en la estructura del hipocampo una vez se han ajustado los análisis al tamaño total del cerebro.

Filipek, Richelme, Kennedy y Caviness Jr (1994) realizaron un estudio con una muestra de 20 personas, en concreto 10 mujeres y 10 hombres, donde los resultados indicaron que el volumen del hipocampo del sexo femenino es mayor que el del masculino una vez se ha tenido en consideración en los análisis el tamaño total de la cabeza. A su vez, los resultados arrojaron el dato de que los hombres tienen el cerebro un 8% más grande que las mujeres.

Por otro lado, un trabajo de Giedd et al. (1996) escogió 99 sujetos de la población de niños y adolescentes (53 de sexo masculino y 46 de sexo femenino) con edades comprendidas entre los 4 y 18 años. Teniendo en cuenta el volumen total del cerebro no se apreció dimorfismo sexual en el hipocampo, pero es cierto que mientras esta variable no se tomó en cuenta, los datos sí mostraban la existencia de dimorfismo sexual con un mayor volumen de la estructura en los hombres.

Como muestran numerosos estudios de investigación, parece que controlar el volumen intracraneal total es muy importante por el efecto que tiene una vez es aplicado como variable en los análisis. Esta evidencia ayuda a fijar la hipótesis del presente trabajo: no existe dimorfismo sexual entre hombres y mujeres una vez se ajustan los análisis con la variable volumen intracraneal total.

## 2. Metodología

### 2.1 Participantes

Para llevar a cabo el estudio se ha dispuesto de una muestra recogida y proporcionada por el tutor Niels Janssen a través de un procedimiento de resonancia magnética. El número de sujetos es de 60, de los cuales 30 son mujeres y 30 son hombres. En cada grupo de sexo se han establecido dos subgrupos de 15 individuos en base a la edad (mayores de 20 años y menores de 20 años), por lo que al final han quedado cuatro grupos llamados “mujeres jóvenes”, “mujeres mayores”, “hombres jóvenes” y “hombres mayores”.

Además se ha realizado una prueba t de Student con el objetivo de confirmar si las medias de edad de los grupos no presentan significación estadística, llegando a obtener este resultado  $t(58)=0,56$ ,  $p>0,05$  por lo que las medias de edad no son significativamente diferentes entre los grupos de sexo.

Tabla 1

<i>Características de la muestra</i>			
Sexo	N	Media de edad	Desviación típica
Hombres	30	28,9	11,7
Mujeres	30	27,3	10,5

### 2.2 Instrumentos

Los instrumentos metodológicos utilizados para registrar y analizar los datos han sido la Resonancia Magnética (RM), el programa de software FreeSurfer, el lector de imágenes MRICron y el programa de análisis estadístico Rstudio.

La Resonancia Magnética (RM) o también llamada Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es un imán de gran tamaño que produce un pulso específico de radiofrecuencia con la finalidad de generar señales del cerebro para crear una imagen. Ha sido escogida en este estudio por su carácter poco invasivo, por su seguridad al no utilizar radiación ionizante y por ser la técnica que mayor contraste

tisular ofrece entre tejidos blandos para la posterior discriminación y delimitación de estructuras, que en este caso es el hipocampo.

Una vez obtenidas las imágenes de Resonancia Magnética, se ha procedido a analizarlas mediante el programa de software procesador y analizador de imágenes de IRM, Freesurfer 6.0. Es un programa comúnmente utilizado y mediante sus funciones se puede segmentar el cerebro en materia blanca y gris, etiquetar las regiones en la superficie cortical, reconstrucción de modelos de superficie cortical, análisis estadístico de la morfometría grupal, etc. De este modo se han obtenido las medidas de volumen del hipocampo mediante la delimitación de la sustancia gris y blanca en el cerebro.

El MRICron es un visor de imágenes en formato NIfTI que sirve para analizar el cerebro. Mediante un procedimiento informático permite analizar estructuras concretas del cerebro, incluso a nivel subcortical, deslindando la sustancia gris de la blanca. Puede cargar múltiples capas de imágenes y generar representaciones y dibujar volúmenes de interés, que en este caso es el hipocampo.

Para llevar a cabo los análisis estadísticos se utilizó el Rstudio, un entorno de desarrollo integrado, software libre y de código abierto para el lenguaje de programación R. Está hecho para la computación estadística mediante la lectura de bases de datos en diferentes formatos. La versión 1.1.419. es con la que ha sido realizado el presente estudio.

## **2.3 Diseño**

A la hora de elaborar el diseño se han tenido en cuenta los datos correspondientes al archivo R utilizado en los análisis estadísticos. En él figuran las medidas de las estructuras cerebrales de cada una de las 60 personas que han participado en el estudio. Además, está incluida la distinción de los datos de las estructuras pertenecientes al hemisferio derecho y al hemisferio izquierdo.

Asimismo, en el archivo figuran las variables sobre las que se ha planteado la estructura y modelo de los análisis estadísticos. Las variables dependiente e independiente escogidas han sido el volumen del hipocampo y el sexo

respectivamente, por lo que se ha pretendido apreciar cómo mediante la manipulación de la variable sexo se producen cambios en la variable volumen del hipocampo.

Por otra parte, se ha tenido en cuenta la incidencia de factores que pueden poner en tela de juicio, por no evadir sesgos, los resultados del estudio. Se ha controlado el volumen intracraneal debido a que se parte de la premisa de que los hombres tienen el cerebro más grande que las mujeres y que, de esta forma las estructuras del cerebro son proporcionales al tamaño total del cerebro.

## 2.4 Análisis estadísticos

Para llevar a cabo los análisis estadísticos, como se ha comentado anteriormente, ha sido utilizado el programa de análisis de datos Rstudio y el archivo 'aseg\_stats\_volume.txt' con la finalidad de probar las hipótesis planteadas.

En primer lugar, se ha realizado el modelo de regresión simple mediante un ANOVA de efecto fijo completamente independiente para observar cómo la manipulación de la variable independiente sexo tiene efecto sobre la variable dependiente volumen del hipocampo.

Finalmente, en segundo lugar, se ha llevado a cabo un modelo de regresión múltiple mediante un ANCOVA, ya que se ha incluido el factor corrector volumen intracraneal total (eTIV) como covariable.

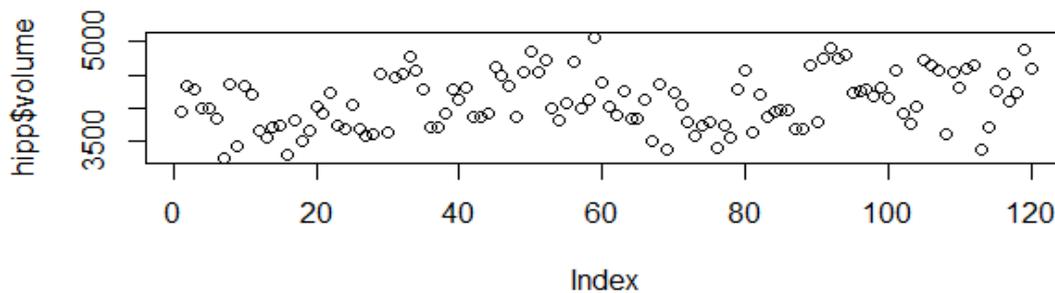
## 3. Resultados

Modelo de regresión simple:

Tabla 2

<i>Modelo de Regresión simple</i>				
	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	3883.01	45.17	85.961	2e-16
SexoV	429.22	63.88	6.719	6.83e-10

Como se puede observar en la tabla 2, el modelo de regresión simple muestra que existe una diferencia significativa en el tamaño del volumen del hipocampo entre hombres y mujeres ( $F(118)= 45.14, p<0.001$ ) por lo que, al no incluir la corrección del tamaño total de la cabeza, es decir, del volumen intracraneal (eTIV), el grupo de hombres presenta un mayor volumen en el hipocampo que las mujeres.



Gráfica 1. Resultados obtenidos en el modelo de regresión simple

### Modelo de regresión múltiple

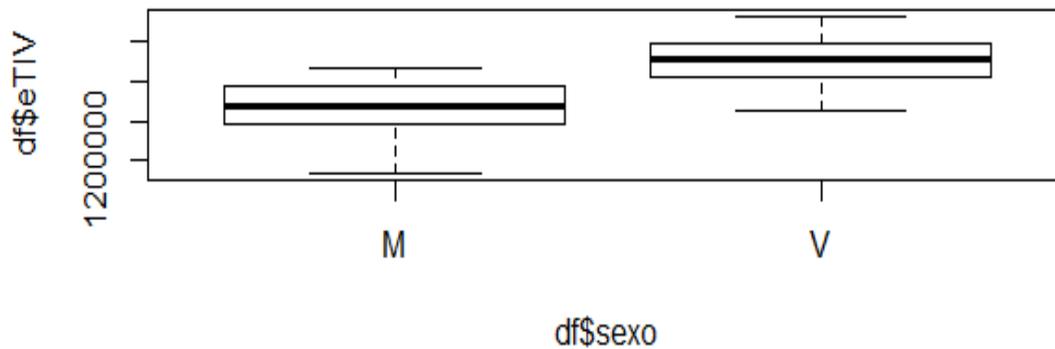
Tabla 3

#### Modelo de Regresión Múltiple

	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	1697.5071418	309.3398926	5.488	0.0000002396052
SexoV	57.6788084	74.8062061	0.771	0.442
eTIV	0.0014982	0.0002105	7.119	0.0000000000946

En cambio, mediante el análisis de la regresión múltiple, una vez aplicado el ANCOVA con la corrección del volumen intracraneal total (eTIV) utilizado como covariable, no existe significación estadística, lo que indica que la proporción del

volumen del hipocampo entre el grupo de hombres y mujeres no presenta diferencias una vez se incluye en el análisis la covariable eTIV.



Gráfica 2. Resultados obtenidos en el modelo de regresión múltiple

#### 4. Discusión

En el presente trabajo se ha pretendido comprobar si en una muestra de 60 personas se podía encontrar un dimorfismo sexual en el volumen de la sustancia gris del hipocampo teniendo en cuenta el ajuste estadístico del volumen intracraneal total. Se ha operativizado mediante dos modelos de regresión estadística. En el primer modelo, de regresión simple, se estableció la comparación de los volúmenes del hipocampo de mujeres y hombres encontrando un mayor volumen de la estructura en los hombres. En el segundo, mediante un modelo de regresión múltiple, se compararon de nuevo el volumen de mujeres y hombres, pero esta vez teniendo en cuenta el volumen intracraneal total en los análisis, mostrando de esta forma la ausencia de diferencias en el volumen de la estructura entre los sexos. Por lo tanto, los resultados de esta investigación son comparables a dos estudios rigurosos (Ritchie et al. (2018); Tan et al. (2016) donde en valor absoluto sí se apreció dimorfismo sexual en el hipocampo hasta que se incluyó en los análisis el factor

volumen intracraneal total, ajustando los resultados y por tanto desapareciendo las diferencias entre sexos.

En consonancia con los planteamientos previstos, los datos y resultados encontrados permiten rechazar la hipótesis nula establecida en un primer momento: no existen diferencias entre hombres y mujeres en el volumen del hipocampo cuando se tiene en cuenta el ajuste de la variable volumen intracraneal total.

Con los resultados del presente estudio y la literatura científica en la mano, es conveniente validar la inclusión del volumen intracraneal total en los análisis que pretendan encontrar diferencias en los cerebros de hombres y mujeres. Ya que el cerebro de los hombres es mayor que el de las mujeres en aproximadamente un 8-10% (Luders, Steinmetz y Jancke, 2002) se parte de la asunción de que las estructuras del cerebro van a ser proporcionadas al tamaño de la cabeza, por lo que comparar las estructuras de manera aislada para encontrar evidencias puede ser un error por la no inclusión de una variable como el volumen intracraneal total que parece dotar a los estudios de mayor rigor.

Otras consideraciones que deben tenerse en cuenta para mejorar la calidad y rigurosidad de futuros estudios pueden ser el aumento del tamaño de la muestra, ya que 60 participantes no son suficientes para extrapolar los resultados a la población general. Además, es interesante considerar la edad de los sujetos de la muestra. Al querer apreciar cómo el dimorfismo sexual en el volumen del hipocampo puede estar vinculado al desequilibrio presente en la prevalencia en la Enfermedad de Alzheimer entre sexos, reclutar más pacientes que se acerquen a la tercera edad puede hacer más fiable los estudios por el hecho de que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad son mayores de 60 años.

En este estudio no se debe olvidar que se parte de la sospecha de que, si en las diferentes regiones cerebrales se encuentra un mayor volumen de sustancia gris, es decir, un mayor número de neuronas, el rendimiento en tareas que estén relacionadas con dichas áreas será mejor. De esta forma, como sí se aprecia un dimorfismo sexual en diversas áreas cerebrales (Tang, Jiao, Wang y Lu, 2013) y en el presente trabajo, la ausencia de dimorfismo sexual en el hipocampo, puede ser conveniente replantear si lo que realmente causa las diferencias en capacidades cognitivas es el dimorfismo

sexual en la sustancia gris de los núcleos corticales y subcorticales, u otra variable que no se esté teniendo lo suficientemente en consideración.

Por otro lado, los resultados de este estudio no parecen poder relacionarse con el predominio de la prevalencia del sexo femenino frente al masculino en la Enfermedad de Alzheimer. Hubiera sido interesante encontrar la existencia de dimorfismo sexual masculino, ya que permitiría la relación de un mayor volumen de sustancia gris hipocampal con una mayor protección ante el desarrollo de la EA y menor prevalencia frente al sexo femenino. Por lo tanto, ¿es conveniente focalizar la atención en encontrar diferencias en estructuras específicas? Debido a que el factor diferencial entre ambos sexos es el mayor tamaño total de la cabeza que presentan los hombres, puede que este sea un factor de protección más relevante que el propio volumen de sustancia gris en áreas específicas. De esta forma, apreciar la variabilidad intragrupo del tamaño total de la cabeza vinculada a la prevalencia en EA y las estructuras cerebrales adyacentes, puede ser una línea de investigación conveniente en la observación de si ese factor diferencial se posiciona como una protección frente a la EA.

Que no exista dimorfismo sexual en el volumen de sustancia gris en el hipocampo es un resultado que se encuentra en numerosas investigaciones. De esta forma, se da pie a poder encadenar diversas líneas de investigación para descubrir si realmente existe dimorfismo sexual en el hipocampo y cómo podría afectar a la enfermedad de Alzheimer.

## 5. Bibliografía

1. Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005). Estructura del cerebro humano. *Investigación y Ciencia*, 340, pp. 68-75.
2. Bae Y, Choy S, Geddes C, Sable J, Snyder T. (2000) Trends in education equity for girls and women. U.S. Government Printing Office. Washington D.C
3. Bajo, M.T., Fernández, A., Ruiz, M.R., & Gómez-Ariza, C.J. (2016). Memoria: estructura y funciones. En *Mente y cerebro: de la psicología experimental a la neurociencia cognitiva* (pp.205-236). Madrid: Alianza Editorial.
4. Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2008). *Neurociencia: La exploración del cerebro*. Barcelona: Wolters Kluwer
5. Filipek, P.A., Richelme, C., Kennedy, D.N., Caviness V.S. (1994). The Young Adult Human Brain: An MRI-based Morphometric Analysis. *Cerebral Cortex*, 4(4), pp. 344-360.
6. *FreeSurferWiki* (2019). Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
7. Giedd, J.N., Vaituzis, A.C., Hamburger, S.D., Lange, N., Rajapakse, J.C., Kaysen, D., Vauss, Y.C., Rapoport, J.L. (1996). Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala, and Hippocampus in Normal Human Development: Ages 4-18 Years. *The Journal of Comparative Neurology*, 366, pp. 223-230.
8. 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), pp. 490–497
9. Junqué, C., y Barroso, J. (2009). *Manual de Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.
10. Kimura, D. (1996). Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, pp. 259-263
11. Kolb, B., Whishaw, I.Q. (2017). *Neuropsicología Humana*. Buenos aires: Panamericana
12. Luders, E., Steinmetz, H., & Jancke, L. (2002). Brain size and grey matter volume in healthy human brain. *Neuroreport*, 13, pp. 2371-2374.
13. Maguire, E.A., Woollet, K., & Spiers, H.J. (2006). London Taxi Drivers and Bus Drivers: A Structural MRI and Neuropsychological Analysis. *Hippocampus*, 16, pp. 1091-1101.

14. Niu, H., Álvarez, I., Guillén, F. & Aguinaga, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología*, 32, pp. 523-532
15. OECD (2009), *Society at a Glance 2009: OECD Social Indicators*, OECD Publishing, Paris, [https://doi.org/10.1787/soc\\_glance-2008-en](https://doi.org/10.1787/soc_glance-2008-en).
16. Peñas, E. (2015). *El libro blanco de Parkinson en España: aproximación, análisis y propuesta de futuro*. Real patronato sobre discapacidad.
17. Ritchie, J.R., Cox, S.M., Shen, X., Lombardo, M.V., Reus, L.M., Alloza, C., Harris, M.A., Alderson, H.L., Hunter, S., Neilson, E., Liewald, D.C.M., Auyeung, B., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Gale, C.R., Bastin, M.E., McIntosh, A.M., Deary, I.J. (2018). Sex Differences in the Adult Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cerebral Cortex*, 28, pp. 2959-2975.
18. 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, pp. 34–50.
19. Smith, M.L., Milner, B. (1989). Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: Encoding deficit or rapid forgetting?. *Neuropsychologia*, 27(1), pp. 71-81.
20. 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, pp. 350-366.
21. Tang, T., Jiao, Y., Wang, X., & Lu, Z. (2013). Gender versus brain size effects on subcortical gray matter volumes in the human brain. *Neuroscience Letters*, 556, pp. 79-83.
22. Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 52, pp. 1-25.
23. Wallentin, M. (2009, March). Putative sex differences in verbal abilities and language cortex: A critical review. *Brain and Language*, 108, pp. 175-183