



MOVIMIENTO HUMANO, TRASTORNOS MOTORES Y NÚCLEO CAUDADO

“Diferencias entre género”

Psicología Básica II

AUTOR: LORENA RODRÍGUEZ DE PEDRO

TUTOR: NIELS JANSSEN

Trabajo de Fin de Grado.

Grado en Psicología

Universidad de La Laguna

2017/2018

ÍNDICE:

RESUMEN.....	Pg. 2
1) INTRODUCCIÓN	Pg. 5
a. Sistema motor humano.....	Pg. 5
b. Ganglios Basales.....	Pg. 10
c. Enfermedad de Parkinson.....	Pg. 16
d. Neuroimagen: Resonancia Magnética.....	Pg. 21
e. Objetivo de la investigación.....	Pg. 23
2) METODOLOGÍA.....	Pg. 24
a. Participantes.....	Pg. 24
b. Materiales.....	Pg. 26
c. Procedimiento.....	Pg. 28
3) RESULTADOS.....	Pg. 29
4) DISCUSIÓN.....	Pg. 30
5) CONCLUSIONES.....	Pg. 33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	Pg. 34

Resumen:

Una de las funciones más importantes para la supervivencia humana es el comportamiento motor ya que permite responder a los estímulos ambientales para adaptarnos. Esto es posible gracias a distintas estructuras cerebrales conectadas entre ellas, como la corteza motora y premotora, los núcleos del tronco y las neuronas motoras inferiores del troncoencéfalo y de la médula. Junto a esta conexión actúan otras estructuras encargadas de modular y controlar los movimientos para que sean normales, como los Ganglios Basales. El daño en estas estructuras provoca muchos de los síntomas motores de algunas enfermedades como el Parkinson.

El objetivo de esta investigación fue analizar la posible existencia de diferencias volumétricas en el núcleo caudado entre hombres y mujeres que pudieran dar apoyo a los estudios epidemiológicos que proponen al sexo masculino como un factor de riesgo para el padecimiento de la Enfermedad de Parkinson. Para esto, extrajimos de las RMI de sesenta participantes, el volumen cortical de los núcleos caudados con el fin de realizar una regresión simple entre las medias de los volúmenes obtenidas en cada género.

Los resultados evidenciados fueron significativos a favor de un mayor volumen cortical del caudado en los hombres. Estos resultados pueden asociarse a las diferencias naturales generalmente presentes entre hombres y mujeres, es decir, al dimorfismo sexual. No obstante, nos parece interesante la replicación de este estudio en otro tipo de población, como población con la

enfermedad, o población mayor, además de la utilización del volumen craneal total como covariable.

Palabras clave:

Parkinson; Ganglios basales; Núcleo Caudado; Sustancia Negra; Género

Abstract:

One of the most important functions for human survival is motor behavior, which allows us to respond to environmental stimuli for our adaptation. This is possible thanks to different brain structures connected between them, such as the motor and premotor cortex, the brainstem nuclei and the lower motor neurons of the brainstem and spinal cord. Along with this connection, other structures act, in charge of modulating and controlling the production of normal movements, such as the basal ganglia. The damage in these structures cause many of the motor symptoms of some diseases such as Parkinson.

The objective of this research was to analyze the possible existence of volumetric differences in the caudate nucleus between men and women that could support epidemiological studies that propose the male sex as a risk factor for the suffering of Parkinson's disease. For this, we extracted, from the RMI of sixty participants, the cortical volume of the caudate nuclei, in order to perform a simple regression between the means of the volumes obtained in each genre.

The results shown were significant in favor of a greater cortical volume of the caudate in men. These results can be associated to the natural differences generally present between men and women, that is, to sexual dimorphism. However, we find interesting the replication of this study in another type of population, as a population with the disease, or a larger population, in addition to the use of total cranial volume as a covariate.

Key Words:

Parkinson; Basal Ganglia; Caudate Nucleus; Substantia Nigra, Gender

1) INTRODUCCIÓN:

Los seres humanos nos encontramos inmersos en un mundo complejo y cambiante al que debemos responder, maximizando beneficios y evitando daños, de manera que nos permita sobrevivir y perpetuar nuestra especie. Para esto, el cuerpo humano contiene una serie de sistemas neuronales sensoriales y motores, que le permiten obtener información del ambiente, procesarla y responder a ella de la manera más adaptativa posible. Sin restarle importancia a la función del Sistema Nervioso Sensorial, en este trabajo nos centraremos en el Sistema Nervioso Central, en especial en las partes involucradas en el funcionamiento motor.

a) Sistema motor humano:

El sistema motor humano es el principal encargado de realizar la respuesta motora que permite la adaptación al ambiente. Para que esto sea posible, el cuerpo humano es capaz de realizar tres tipos de movimientos que, como veremos a continuación, pueden clasificarse según su complejidad y el grado de control voluntario requerido en su ejecución (Figura 1).

- Los movimientos reflejos (involuntarios). Son los movimientos más elementales del comportamiento motor. Se ejecutan continuamente para mantener las condiciones posturales que permiten desarrollar conductas más complejas. Además, son respuestas relativamente simples, rápidas, estereotipadas e involuntarias, cuyo inicio puede desencadenarse por estímulos sensoriales repentinos, como tocar un objeto caliente y retirar la mano, y que una vez disparado no pueden modificarse.

- Los movimientos rítmicos (semi-voluntarios). Son automáticos y no requieren de atención continua. A diferencia de los anteriores, pueden involucrar un cierto grado de control atencional, ya que se pueden iniciar o terminar voluntariamente, aunque una vez iniciados, la secuencia de movimientos repetitivos se vuelve automática como caminar o respirar.

- Por último, los movimientos voluntarios (voluntarios). Se realizan con un fin por lo que son los más complejos, ya que requieren de una planificación previa. Al requerir atención, podemos iniciarlos, detenerlos, modificar su trayectoria o variar su intensidad durante su ejecución. No obstante, estos movimientos son en gran parte aprendidos, mejorando su ejecución con la práctica y la experiencia, de forma que, aunque al principio su ejecución requiera de control y atención, con el tiempo se pueden realizar automáticamente, como conducir.

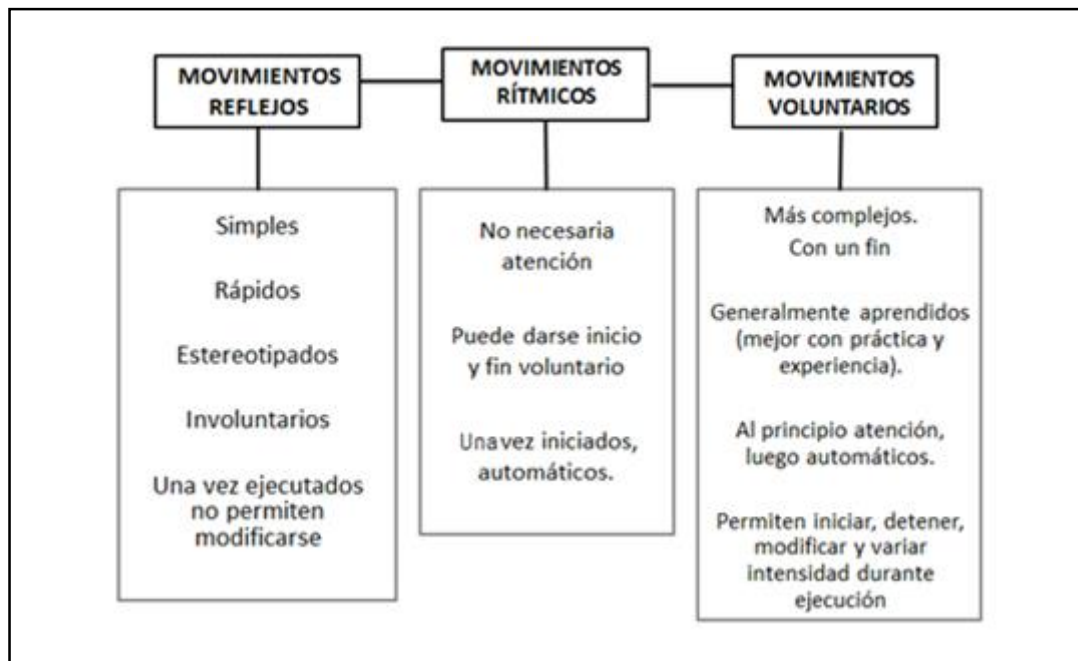


Figura 1. Principales características distintivas de los tres tipos de movimientos realizados por el Sistema Motor Humano. Se distinguen fundamentalmente por su complejidad y la atención requerida en su ejecución.

Cada movimiento involucra la puesta en marcha de un engranaje complejo en el que intervienen el sistema músculo-esquelético y el sistema nervioso central, el cual planifica y controla el movimiento. El SNC se caracteriza por recibir información sensorial constante y por presentar una doble organización para el procesamiento de la información: jerárquica o en serie y en paralelo. Este doble procesamiento aporta una mayor capacidad de procesamiento y de adaptación en el control motor, ya que, si la organización fuera simplemente en serie, el daño en una parte del sistema produciría parálisis de casi todos los tipos de movimiento. Veamos a continuación cada procesamiento por separado.

La actividad motora es controlada por una estrecha interacción de tres sistemas mayores: la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales (Clark, Boutros & Méndez, 2012). En la vía piramidal, existe una graduación

escalonada de funciones entre los distintos componentes, de forma que los impulsos fluyen desde los niveles superiores a los inferiores, siguiendo una trayectoria descendente, desde el cerebro hasta las neuronas motoras del organismo. Así, la intención de ejecutar el movimiento tiene lugar en la corteza premotora y motora, desde donde se originan las vías descendentes al tronco y a la médula espinal, formando así la vía piramidal (figura 2). Las órdenes corticales se transmiten a las motoneuronas inferiores, localizadas en los núcleos motores troncoencefálicos y en el asta anterior de la médula espinal. Para, finalmente, transmitir las órdenes a las unidades contráctiles de la musculatura voluntaria para producir el movimiento.

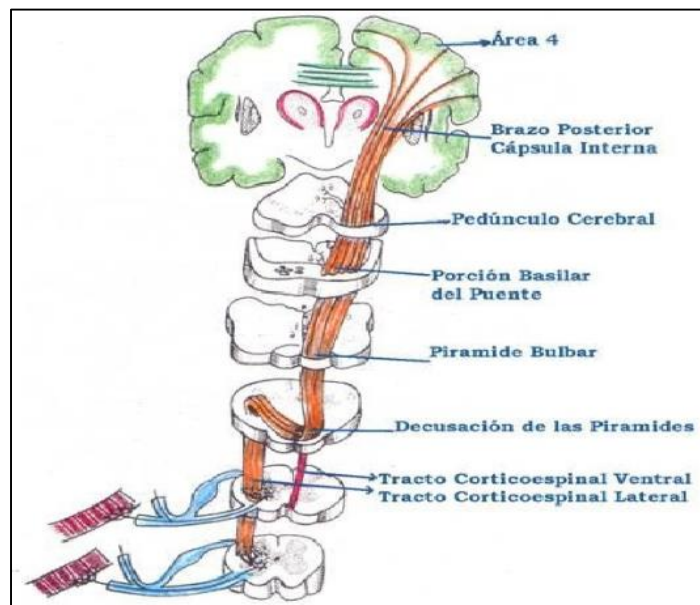


Figura 2. Vía Piramidal. Conjunto de fibras nerviosas descendentes que nacen en la corteza motora y premotora cerebral y terminan en la médula espinal. Dirigen el control voluntario de la musculatura de todo el cuerpo a través de vías directas. Esta vía incluye dos tractos: el corticoespinal (termina en la médula espinal) y el corticobulbar (finaliza en el tronco cerebral).

Los impulsos del primer nivel de la jerarquía (corteza premotora y motora), son influenciados por los ganglios basales, quienes contienen información para el inicio del movimiento y el control postural, y por el cerebelo,

que controla la coordinación de los movimientos. Ambos son sistemas moduladores que no envían órdenes directas a las motoneuronas del tronco y de la médula espinal, sino que modulan la actividad de los sistemas descendentes, formando parte de la vía extrapiramidal (figura 2). La vía extrapiramidal se diferencia de la vía piramidal en que la primera dirige el control muscular involuntario y automático como la coordinación, el equilibrio, el tono muscular, la postura, etc.

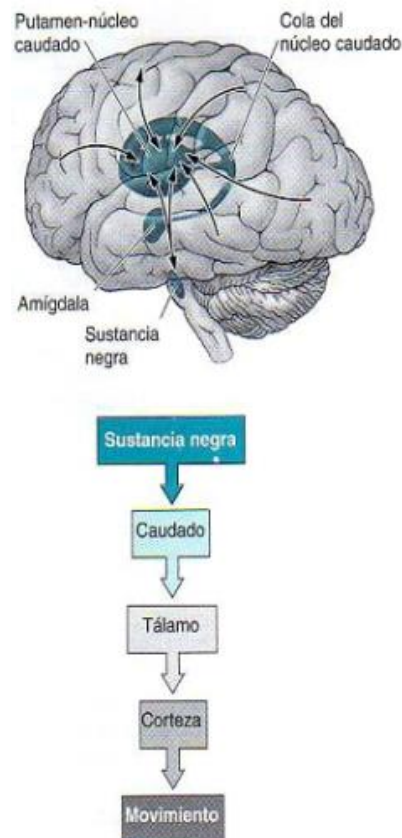


Figura 3. Componentes de la vía extrapiramidal de los Ganglios Basales. En Neuropsicología Humana 5ª edición, por Kolb & Whishaw, 2003. Estados Unidos: Editorial Panamericana.

En este trabajo nos hemos centrado, sobre todo, en el estudio de los sistemas motores moduladores del movimiento voluntario, en especial, en la influencia del núcleo caudado, componentes de los ganglios basales, en este

tipo de movimiento. Para esto, revisaremos una de las principales enfermedades que provoca su disfunción, la Enfermedad de Parkinson (EP).

b) Ganglios basales:

Como vimos, en la planificación y ejecución del movimiento también interviene el cerebelo y los ganglios basales, los cuales establecen bucles de retroalimentación que ejercen un efecto regulador sobre la corteza cerebral, vía tálamo, y, sobre los núcleos del tronco encefálico, contribuyendo en el control postural y en la realización normal de los movimientos.

Los GB se dividen en dorsal y ventral, con una función diferente según su localización. Los núcleos dorsales han sido considerados tradicionalmente como un sistema de control motor, que interacciona con toda la corteza frontal, por lo que sus lesiones casi siempre resultan en trastornos del movimiento (Clark et al., 2012), mientras que, los núcleos ventrales contribuyen en el comportamiento y las reacciones emocionales (Clark et al., 2012).

El concepto de “Ganglios Basales” no está definido con total claridad. Desde la primera formulación neuroanatómica hecha por Thomas Willis en 1664, se han ido incluyendo nuevas estructuras, redefiniendo otras y modificando los términos empleados en cada momento. Originalmente fueron descritos como núcleos telencefálicos que incluían el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, claustró y amígdala (Clark et al., 2012).

Actualmente coexisten diversos modelos anatómicos y diversas taxonomías descriptivas. Sin embargo, pese a esta pluralidad, puede encontrarse cierto consenso en la reasignación de la amígdala al sistema

límbico, la desconsideración del claustro y la adición de núcleos como el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el área tegmental ventral por su estrecha relación con el caudado/putamen-globo pálido. (Clark et al., 2012)

En general, se sostiene que los ganglios basales del circuito motor son grandes estructuras subcorticales divididas en masas nucleares sumamente interconectadas, localizadas en el prosencéfalo, el diencefalo y el mesencéfalo. Se trata de cinco núcleos subcorticales divididos en: cuerpo estriado (caudado y putamen) y globo pálido localizados dentro del hemisferio cerebral, el núcleo subtalámico, localizado en el diencefalo, y la sustancia negra localizada en el mesencéfalo (Figura 4). Están interconectados anatómicamente y funcionalmente y, mediante proyecciones al tálamo y tronco cerebral, creando una intrincada red córtico-subcortical.

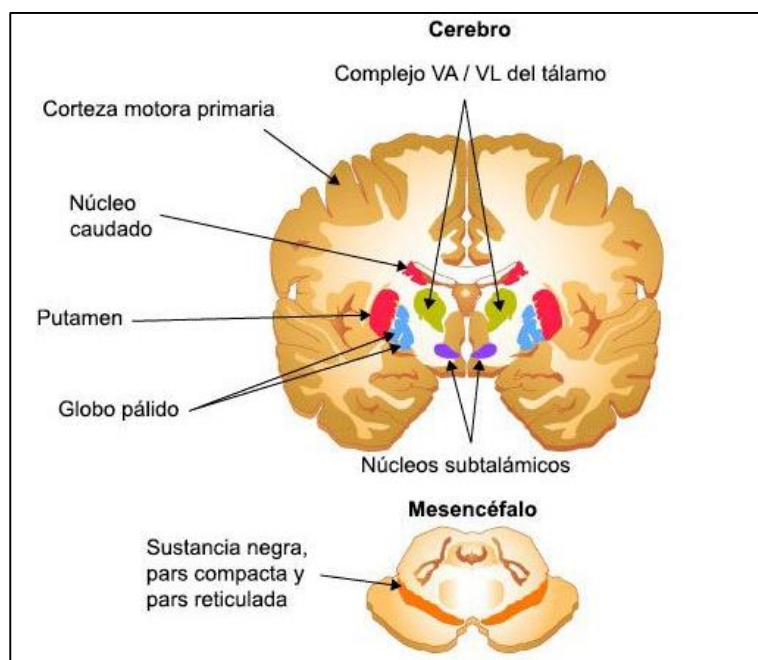


Figura 4. Ganglios Basales. Conjunto de núcleos subcorticales que componen los ganglios basales dorsales del circuito motor.

Entre las funciones principales de los ganglios basales tenemos: marcar el inicio y el final del movimiento, planificar secuencias y corregirlas, si es necesario, intervenir en el aprendizaje procedimental, y tener implicaciones tanto en las funciones ejecutivas como en la conducta emocional y motivacional.

La implicación de los GB en la iniciación y programación del movimiento voluntario se desarrolla gracias las aferencias, interconexiones y eferencias producidas entre diferentes estructuras y dentro de las que se da una relación circular (Parent & Cicchetti, 1998). Esto es, la mayoría de las señales de entrada a los ganglios basales provienen de la corteza cerebral y la salida de sus señales regresa, mediante el hipotálamo, a la corteza frontal motora, premotora y prefrontal (Clark et al., 2012).

- **Aferencias:**

El cuerpo estriado es la principal estructura de entrada de información a los ganglios basales. Estas aferencias además de proceder de otros núcleos de los ganglios basales, como la sustancia negra, pueden proceder, de los núcleos talámicos, de los núcleos del tronco encefálico, siendo la principal aferencia la de la corteza cerebral. Ver figura 5.

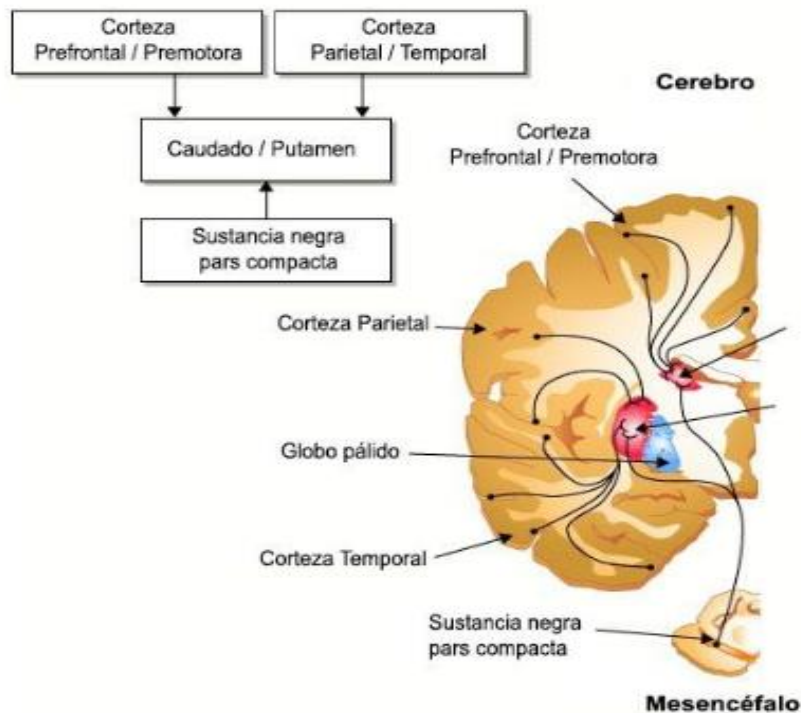


Figura 5. Organización funcional de las aferencias de los ganglios basales. Al estriado (caudado y putamen) llegan proyecciones excitatorias (glutamato) principalmente desde la corteza cerebral. Las neuronas del estriado también reciben influencias dopaminérgicas desde la sustancia negra.

- **Eferencias:**

Las eferencias más importantes de los ganglios basales se originan con el globo pálido a través de dos vías. El globo pálido se divide en dos porciones: la porción externa y la interna. Las proyecciones a una u otra porción constituyen la vía directa o indirecta de los ganglios basales. Ver figura 6.

- Vía directa: el estriado proyecta al GPI, que envía proyecciones directas al núcleo ventral anterior del tálamo, desde donde se proyectan a las áreas premotora y motora. En general, podemos decir que la activación de la vía directa desinhibe el tálamo (aumenta actividad tálamo-cortical), facilitando do el movimiento.

- Vía indirecta: el estriado proyecta al GPE, que envía proyecciones al núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico envía proyecciones al GPI, que lo hace al complejo VA/VL del tálamo. Este complejo envía proyecciones hacia el área premotora y otras regiones de asociación del lóbulo frontal por delante de la corteza motora primaria. Así los ganglios basales influyen en la corteza motora primaria indirectamente, modulando la actividad en las áreas de asociación motoras. La actividad de la vía indirecta aumenta la influencia inhibitoria sobre el tálamo y, por tanto, sobre el córtex, inhibiendo el movimiento.

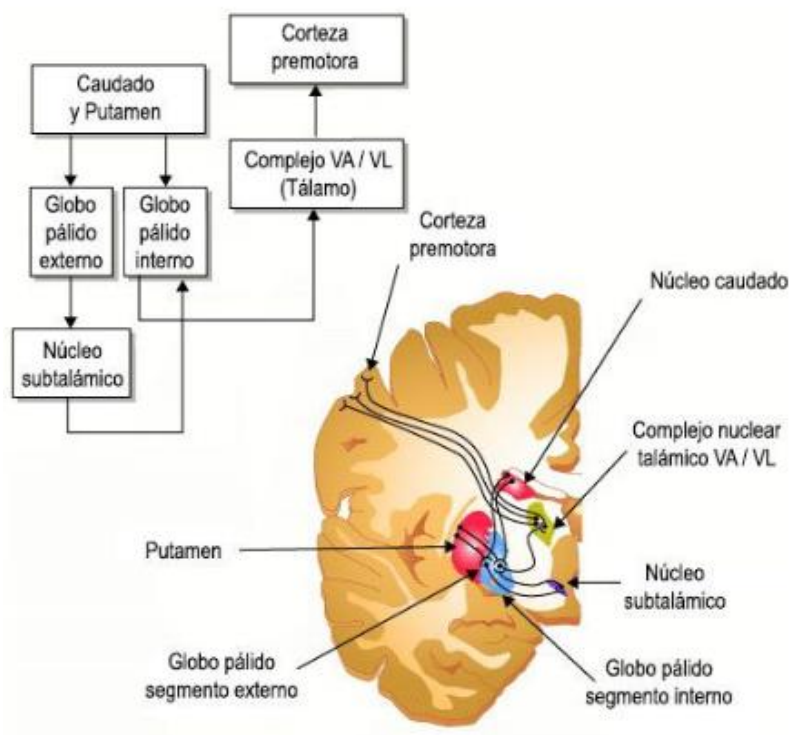


Figura 6. Organización funcional de las eferencias desde los ganglios basales. El cuerpo estriado envía eferencias mediante el globo pálido interno (vía directa) o mediante el globo pálido externo (vía indirecta). Ambas eferencias atraviesan el complejo VA/VL del tálamo para terminar en la corteza premotora.

- **Interconexiones entre núcleos basales**

Las interconexiones más importantes entre los núcleos que forman los ganglios basales se producen entre el estriado y la sustancia negra, entre el globo pálido y el núcleo subtalámico y una proyección masiva estriado-pálido.

Funcionamiento de los ganglios basales:

El mecanismo básico de actuación de estos ganglios es mediante un proceso de desinhibición, por lo que el daño en los GB a menudo resulta en la liberación del comportamiento, usualmente en forma de una actividad motora incontrolable, como el temblor en la EP (Clark et al., 2012). En condiciones normales, las neuronas del globo pálido están activadas, inhibiendo la actividad del núcleo ventrolateral del tálamo. La intención de realizar un movimiento como consecuencia de aferencias sensoriales, activa a la corteza cerebral que excita las neuronas del estriado para que inhiban a las del globo pálido, permitiendo así que las neuronas del núcleo ventrolateral se activen e incrementen la actividad del área motora suplementaria. Este circuito, llamado cortico-estriatal, actúa como un filtro inconsciente que selecciona los movimientos a realizar y ayudan a controlar la postura y a coordinar los movimientos finos y más precisos de las extremidades.

Dentro de este entramado, la pérdida del control ejercido por la sustancia negra en el estriado o por el estriado y el núcleo subtalámico sobre el globo pálido producirán anomalías que derivarán en disfunciones asociadas a los ganglios basales y, por tanto, a la producción del movimiento voluntario. Estas anomalías pueden manifestarse, por un lado, con movimientos que la

persona quiere ejecutar y no puede, observándose una hipocinesia visible a través de vacilaciones en el inicio de los movimientos y lentitud en el transcurso del mismo. Por otro lado, la persona puede no ser capaz de impedir voluntariamente una acción que no quiere realizar, observándose hipercinesia manifestada a través de hipertonía, cierta rigidez o incluso temblor por la resistencia al estiramiento pasivo. Se podría dar también discinesia en forma de tics, balismo, atetosis y corea. En definitiva, Las enfermedades de los ganglios basales producen a menudo una combinación de trastornos del movimiento, afectivos y cognitivos: temblor y movimientos involuntarios, cambios en la postura y el tono muscular, pobreza y lentitud del movimiento sin parálisis, trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos conductuales, etc. La característica fundamental que distingue las alteraciones de los ganglios basales de otras alteraciones con consecuencias motoras es que varias formas de disidencia se dan cuando no se pretende ejecutar un movimiento voluntario, es decir, en reposo. Una segunda característica es que no producen parálisis.

c) Enfermedad de Parkinson:

La enfermedad más estudiada y mejor descrita de los ganglios basales es la Enfermedad de Parkinson (EP). Ésta nace, tal y como es conocida actualmente, en 1817, cuando el cirujano británico James Parkinson agrupó, en su monografía “Un ensayo sobre la parálisis agitante” (An essay on the shacking palsy), un conjunto de manifestaciones que hasta entonces eran consideradas independientes entre sí en un único trastorno: la Enfermedad de Parkinson. Años después, el neurólogo francés Charcot enriqueció la descripción de los aspectos clínicos de esta enfermedad.

La EP es un trastorno neurodegenerativo complejo, de presentación heterogénea y de distribución universal, que aparece en la edad adulta. Se trata de una enfermedad crónica, progresiva e incurable, que afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, por detrás de la demencia tipo Alzheimer (Lau & Breteler, 2006). Se caracteriza fundamentalmente por alteraciones motoras debidas a la pérdida de inervación dopaminérgica en el núcleo estriado.

- **Epidemiología:**

La prevalencia y la incidencia de la EP varían ampliamente a lo largo del mundo según los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados (Benito-León, 2018),

En general, se considera que, en Europa y Estados Unidos, la prevalencia es más alta que en el resto de países y que, además, es relativamente uniforme (Benito-León, 2018). En los países asiáticos, Latinoamérica y África es inferior, especialmente en este último continente. Estas diferencias podrían estar influidas por diferencias entre las poblaciones estudiadas, como los factores socioeconómicos que provocan mayores tasas de mortalidad en los países subdesarrollados, por lo que pudiera ser que en estos países no se dé el suficiente tiempo para que se desarrolle la enfermedad.

En definitiva, y considerando todo tipo de estudios independientemente de la metodología utilizada, en países industrializados la prevalencia en la

población se estima entre el 0,3%, siendo aproximadamente el 1% en personas mayores de 60 años, y alcanza el 3% en las personas de 80 años más (Lee & Gilbert, 2016).

Por otro lado, la incidencia de la EP se estima en unas tasas anuales que varían entre 8 a 18 personas por cada 100.000 habitantes (Lau & Breteler, 2006). Respecto a la población española un estudio epidemiológico en sujetos de entre 65 a 85 años situó la incidencia de la enfermedad en este grupo en 186 por cada 100.000/año (Benito-León et al., 2004).

Por último, entre los factores de riesgo más establecidos están el envejecimiento y el sexo masculino. No se conoce con certeza la causa de esta supuesta diferencia de género, pero se sugiere que podría relacionarse con un posible efecto protector de los estrógenos sobre las neuronas dopaminérgicas que aminoraría la muerte de estas células (Gillies & McArthur, 2010; Haaxma et al., 2007; Sawada & Shimohama, 2000), o a un posible efecto perjudicial de la testosterona, la cual puede aumentar el daño y la muerte de las neuronas dopaminérgicas inducida por el estrés oxidativo (Holmes, 2015).

- **Etiología:**

La EP todavía posee una etiología desconocida, por lo que no se sabe cómo tratarla y, mucho menos, como prevenirla. Generalmente, ha sido asociada a una combinación de factores genéticos junto con la exposición a factores ambientales. La mayoría de los casos de EP son esporádicos, siendo, como ya vimos, el envejecimiento y el sexo masculino los factores de riesgo más establecidos (Benito-León, 2018). No obstante, algunas formas de EP,

sobre todo las de inicio temprano, están causadas por una mutación genética específica. La mutación más común es la del gen que codifica proteínas como la parkina o la alfa-sinucleína. En los pacientes sin clara carga genética, los mecanismos patogénicos son difíciles de determinar ya que están relacionados con una multitud de factores, como las toxinas ambientales, exposición a pesticidas, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, traumatismos craneoencefálicos repetidos, etc., no obstante, el fin común de estos mecanismos patógenos es provocar la muerte de las neuronas del SN.

Se sabe que la EP se caracteriza fundamentalmente por alteraciones motoras debidas a la pérdida de inervación dopaminérgica en el núcleo estriado. La degeneración del caudado en la EP, es secundaria a la degeneración de las neuronas de la sustancia negra pars compacta. Esta muerte neuronal afecta a la vía nigro-estriada, provocando una denervación dopaminérgica en el caudado que causará su disfunción y la aparición de los síntomas clínicos motores.

- **Diagnóstico y pronóstico:**

Su diagnóstico se basa en la valoración clínica, cuyos síntomas principales son: temblor, bradicinesia, inestabilidad postural y rigidez, y en la respuesta a tratamientos que aumentan la dopamina. Sin embargo, su manifestación clínica es similar a la de otras enfermedades, lo que conlleva un alto porcentaje de errores diagnósticos. Varios estudios han demostrado que se trata de una entidad considerablemente infradiagnosticada (Sevillano-Garcia et al., 1999; De Rijk et al., 1997).

Respecto a su pronóstico, posee un pronóstico variable, aunque, generalmente, el diagnóstico tardío y la presentación en forma rígido-acinética, predicen una progresión más rápida (Martínez, Gasca, Sánchez & Obeso, 2016). Aunque no existen fármacos que enlentezca la progresión de la enfermedad, las terapias existentes para el control sintomático en cada una de las fases de la EP han mejorado la comorbilidad y alargado la supervivencia, aunque la mortalidad sigue siendo ligeramente mayor que la de la población general (Driver, Kurth, Buring, Gaziano & Logroscino, 2008).

- **Enfermedad de Parkinson y diferencias de género:**

Como vimos en el apartado de epidemiología, distintas investigaciones sugieren una mayor incidencia de esta enfermedad en hombres que en mujeres. También la 'American Physiological Society' argumenta que los hombres son dos veces más propensos que las mujeres a desarrollar la enfermedad de Parkinson.

En general, se considera que, tanto la prevalencia, como la incidencia de EP es 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres (Haaxma et al., 2007). Otro estudio realizado por Li et al. (1985) reveló que la prevalencia de EP en los hombres, en seis ciudades chinas, resultó casi cuatro veces superior a la de las mujeres.

Además, según Lee y Gilbert (2016), en general, las mujeres presentan un fenotipo más benigno, con una tasa de empeoramiento motor más lenta y menos vacilante.

No obstante, existen investigaciones que no encuentran tales diferencias en el riesgo de padecer EP (véase: Jiménez, Molina & Morano, 1993).

d) Neuroimagen: Resonancia Magnética

En los últimos años ha habido un incremento en el uso de técnicas de neuroimagen para facilitar el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas en fases tempranas (Arbizu et al., 2014).

La resonancia magnética es una técnica de neuroimagen que utiliza fuertes campos magnéticos y ondas de radio para obtener una imagen del cerebro y de los tejidos nerviosos circundantes. Al no utilizar tintes, ni radiación, es una técnica no invasiva cuyo mayor inconveniente es la presencia de elementos metálicos en el cuerpo de la persona.

Es muy usada en la medición del daño cerebral provocado por las enfermedades neurodegenerativas dado su “inocuidad” ante múltiples pases de esta prueba. Se ha intentado determinar con este tipo de pruebas el avance o progresión de la muerte neuronal para poder evaluar el potencial terapéutico de determinados compuestos que detengan o enlentezcan esta progresión. Además, se trabaja con ella para la detección de las manifestaciones clínicas que aparecen antes de los síntomas clásicos en determinadas enfermedades (Brooks, 1991; Stoessl, 2011) y así, poder realizar un diagnóstico más temprano y establecer terapias capaces de modificar su evolución. Por tanto, los objetivos fundamentales del uso de la neuroimagen en la EP son, por un lado, contribuir al diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos y demostrar la utilidad de potenciales terapias, y por otro, permitir el diagnóstico

presintomático en los sujetos de riesgo y predecir la aparición de complicaciones motoras y no motoras (Juri & Wanner, 2016).

Una limitación del uso de la RM en el estudio de la EP es la falta de adecuado contraste para identificar las estructuras afectadas por la EP. En especial, las secuencias convencionales en equipos de 1.5T ponderadas en T1 y T2 muestran una estructura normal de la SNpc en la EP y no son por tanto útiles para su diagnóstico. Diversos autores han presentado variadas secuencias centradas en el estudio de la Sustancia Negra, con probable utilidad en distinguir el compromiso de esta región en EP y en especial en distinguir sujetos con EP de controles sanos. Dentro de las técnicas más recientes, destaca la detección de la hiperintensidad dorsolateral de la SNpc (nigrosoma 1) mediante RM de alto campo magnético (3 Tesla) y de muy alto campo (7 Tesla). Se ha encontrado que la ausencia del nigrosoma 1 permite una sensibilidad del 100% y especificidad de 84.6%, para distinguir EP de controles sanos y se relaciona con la lateralidad de la EP.

Pese a lo anterior, la práctica habitual no recoge estas secuencias para estudio dirigido de la SNpc y, por lo tanto, el empleo habitual de la RM en EP se limita a: detectar presencia de lesiones estructurales que causen o contribuyan al parkinsonismo, identificar magnitud y extensión de enfermedad cerebrovascular asociada y ayudar a diferenciar EP de parkinsonismo vascular y determinar presencia de las alteraciones características de los parkinsonismos atípicos, como atrofia multisistémica o parálisis supranuclear progresiva.

El patrón neuroanatómico típico en la enfermedad de Parkinson sería, mediante técnicas estructurales, una amplia atrofia cortical de predominio fronto-parietal y, mediante técnicas funcionales, una hipoperfusión occipital y una reducción de la captación de dopamina en ganglios basales.

Entre las causas secundarias detectables por RM estándar se encuentran lesiones estructurales de los ganglios basales, como: tumores, granulomas, calcificaciones, alteraciones vasculares o depósito de metales. También es útil para descartar la presencia de hidrocefalo.

e) Objetivo de investigación:

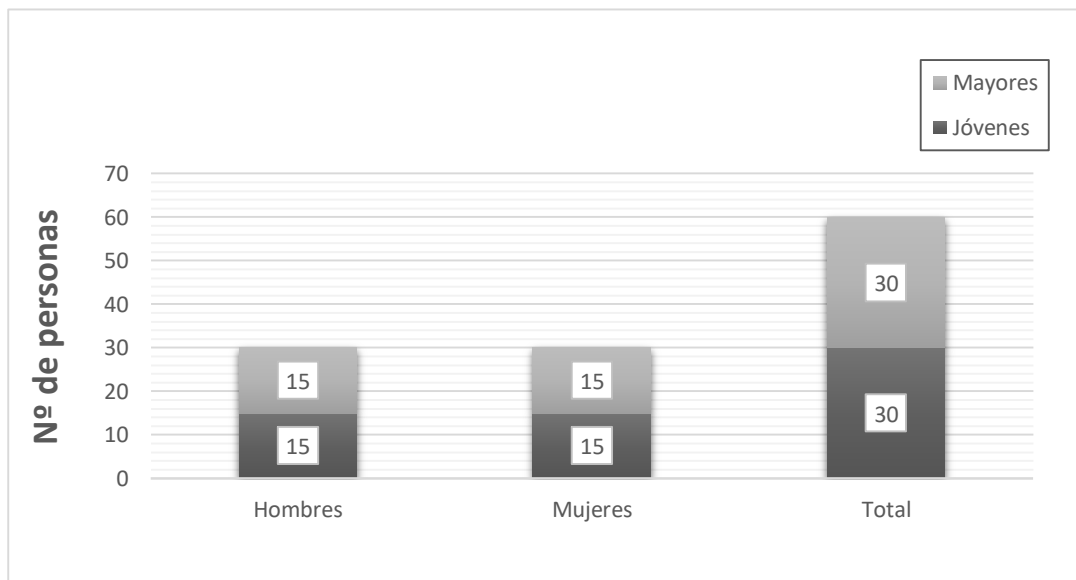
Debido a la escasa existencia de estudios de neuroimagen estructural que analicen las evidencias encontradas en algunas investigaciones que proponen el sexo masculino como factor de riesgo para el posible desarrollo de EP, en este estudio pretendemos analizar si existen diferencias de género, o no, en el volumen cortical del Núcleo Caudado, una de las principales estructuras involucradas en esta enfermedad, siendo relevante en la modulación del inicio y control del movimiento voluntario.

Nuestra hipótesis nula se basaba en la afirmación previa de que no existen diferencias significativas en el volumen cortical del Núcleo Caudado entre ambos sexos ya que trabajábamos con población normal y relativamente joven, si tenemos en cuenta la edad de aparición estimada de la EP.

2) METODOLOGÍA:

a) Participantes:

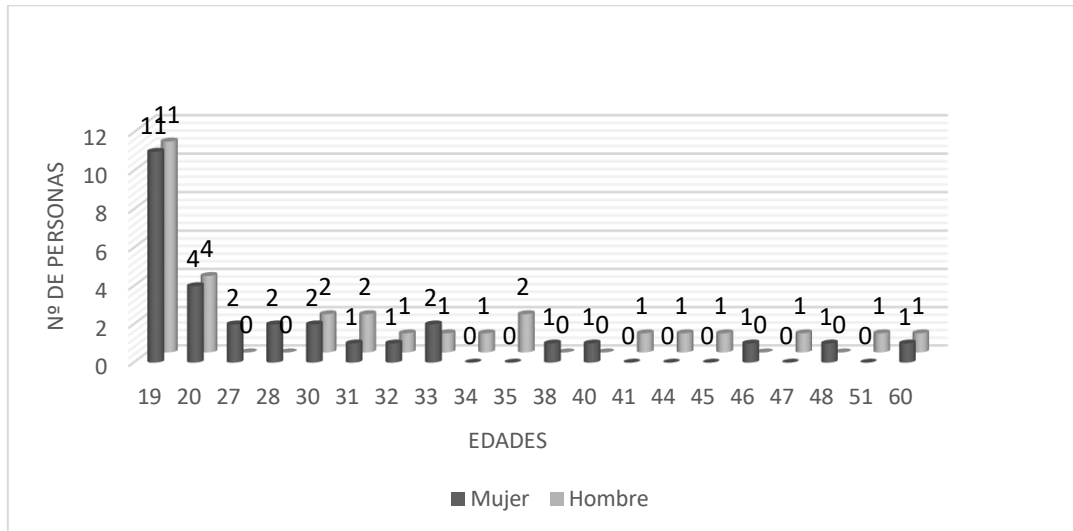
La muestra total estuvo compuesta por 60 participantes aleatorios, residentes en Santa Cruz de Tenerife, procedentes tanto de población clínica, como de voluntarios a experimentos con neuroimagen. Se trataba, en concreto, de 30 hombres y 30 mujeres, que, a su vez, se subdividían, artificialmente, en jóvenes y mayores (15 jóvenes menores de 30 años y 15 mayores de 30 años por grupo). Véase gráfica 1.



Gráfica 1. Distribución de la muestra por sexo y factor edad. Del total de las 60 personas incluidas en esta investigación, la mitad pertenecía al género masculino (30) y la otra mitad al género femenino (30). Además, cada grupo fue subdividido en dos subgrupos, jóvenes (15) y mayores (15), según sus rangos de edad.

En la gráfica 2 podemos observar que el rango de edad, en ambos grupos, estuvo comprendido entre los 19 y los 60 años de edad, aunque, el número de personas no se distribuía por igual en cada nivel de la variable

edad, ni contábamos con representantes de todas las edades en ambos grupos.



Gráfica 2. Distribución de la muestra por cada nivel de la variable edad. Se puede observar que hay edades donde no tenemos representantes en uno o ambos grupos, siendo la mayoría de los participantes jóvenes de 19 años en ambos grupos.

La media de edad de la muestra total era de 28,13 años, con una desviación típica de 11,05. La media de edad en el grupo de mujeres fue de 27,33 años, y de 28,93 años para el grupo de varones, con una desviación típica de 10,52 y 11,67 respectivamente. La media en el grupo de jóvenes era de 19,3 tanto para hombres como para mujeres, mientras que en el grupo de mayores la media de edad era mayor para hombres (38,6), que para mujeres (35,4). Por último, la lateralidad es derecha en casi la totalidad de la muestra, salvo en una participante del grupo femenino, que resulto tener una preferencia indistinta entre la derecha y la izquierda.

b) Materiales:

Los datos volumétricos analizados en este trabajo fueron extraídos a partir de las RMI realizadas a los participantes en el Hospital Universitario de Canarias. Estos datos fueron cedidos por el tutor del TFG, Niels Janssen, quien los extrajo de una base de datos propia, la cual contiene datos del volumen cortical y subcortical de diferentes estructuras cerebrales, calculados mediante un programa informático que veremos a continuación.

El programa informático que permite procesar las imágenes de RMI es el programa FreeSurfer versión 6.0. Se trata de un software de código abierto que analiza RMI cerebral con el fin de proporcionar, entre otros resultados, la segmentación cortical y subcortical, la reconstrucción de la superficie cortical, una estimación del espesor cortical, el procesamiento longitudinal, una tractografía y un etiquetado de las distintas regiones cerebrales. Para esto, el programa utiliza una técnica de extracción de cráneo que combina algoritmos y modelos de superficies deformables. El algoritmo de cuencas proporciona una estimación inicial robusta del volumen del cerebro que se adapta a una superficie lisa alrededor mismo, haciendo una estimación de los vóxeles que hay de sustancia blanca y de sustancia gris y delimitando ambas zonas. Para validar y corregir estos datos, utiliza un atlas estadístico (biblioteca de plantillas).

En la figura 7 se muestra una imagen cerebral extraída de la RMI de uno de los participantes, donde se ha marcado la localización de los Ganglios Basales.

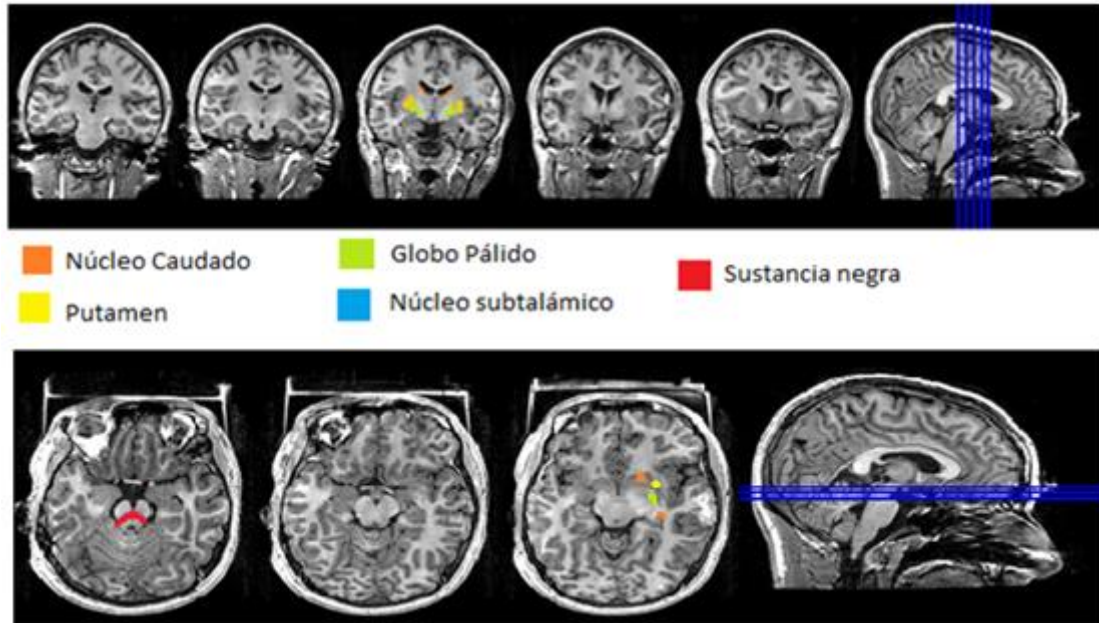


Figura 7. RMI de uno de los participantes. En ambas imágenes podemos observar la localización de los ganglios basales, en la parte superior mediante un corte cerebral coronal, y en la parte inferior mediante una perspectiva axial. Las líneas azules muestran el nivel del corte extraído.

Para el contraste de hipótesis utilizamos “R”, un programa de análisis estadístico y realización de gráficos con una doble naturaleza de programa de análisis de datos y lenguaje de programación. Como cualquier programa, R funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que permiten llevar a cabo los diferentes análisis (Hernández, 2015). Para nuestra investigación utilizamos los comandos integrados en la librería “reshape2”, además de los integrados en la librería “UIIRtoolbox”. El primero nos permitió fundir, remodelar y transponer tablas de datos y así prepararlos para trabajar con ellos de una manera más sencilla. El segundo, por su parte, nos permitió un manejo más sencillo del R para la realización de los diferentes cálculos estadísticos descriptivos.

c) Procedimiento:

El programa FreeSurfer nos proporcionó las medidas volumétricas por separado de ambos hemisferios. Además, contábamos con un archivo de texto que incluía los datos personales de los sujetos relativos a su sexo, edad y preferencia de lateralidad. Para realizar el análisis estadístico que nos permitiera comprobar nuestra hipótesis, creamos una nueva base de datos en el programa estadístico Rstudio que juntara la información obtenida de ambos hemisferios, junto con las variables personales disponibles. Como en este trabajo únicamente estábamos interesados en analizar los datos volumétricos del Núcleo Caudado, filtramos y editamos esa nueva base de datos para obtener una tabla que relacionara únicamente el volumen de nuestro objeto de estudio con los datos de cada sujeto.

Como vimos, existía una gran heterogeneidad en las edades de los participantes, la muestra no estuvo compuesta por sujetos de exactamente la misma edad en ambos grupos, ni existían representantes para todas las edades, aunque el rango de edad y el número de sujetos incluidos en cada grupo y subgrupo sí eran equivalentes. Para controlar que la posible variabilidad encontrada en los resultados no fuera debida a esta heterogeneidad, se realizó un contraste t entre las medias de las edades obtenidas en cada grupo.

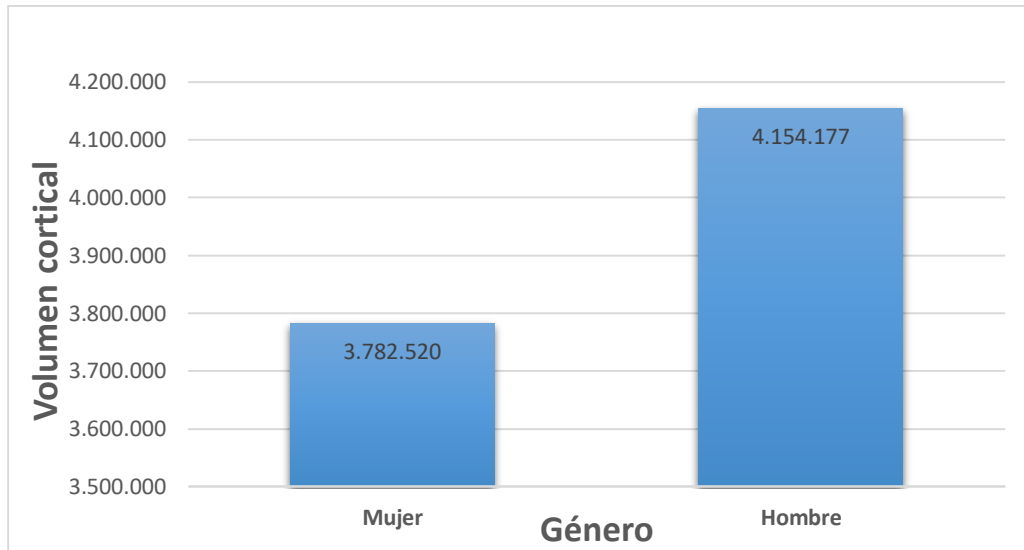
A continuación, para poner a prueba nuestra hipótesis de igualdad en el volumen del caudado en ambos géneros, se llevó a cabo un modelo de regresión simple. El objetivo de un modelo de regresión simple es tratar de

explicar la relación que existe entre una variable dependiente (en este caso volumen cortical) y una variable independiente o explicativa (género).

3) RESULTADOS:

El estadístico de contraste T-intergrupo, realizado para descartar que los resultados obtenidos no estuvieran sesgados por la heterogeneidad en las edades de la muestra, mostro un valor de $t(58) = -0.56$, $p > 0,05$, por lo que debemos concluir que no se dan diferencias respecto a la edad entre ambos grupos.

El análisis de Regresión Simple realizado para comprobar la posible existencia de relación entre la variable independiente sexo y la variable dependiente volumen cortical del núcleo caudado se mostró significativo. Los resultados obtenidos fueron $t(58) = 3.78$, $p < 0,01$. Esta probabilidad nos conduce a rechazar la hipótesis nula que declara la igualdad entre las medias, encontrándose diferencias significativas en el volumen cortical del Caudado entre las dos categorías sexuales (Gráfica 3).



Gráfica 3. Diagrama de barras de las medias de los volúmenes del núcleo caudado en ambos grupos. Podemos comprobar que la media de volumen del núcleo caudado obtenido en el grupo de las mujeres es menor que el obtenido en el grupo de hombres.

4) DISCUSIÓN:

El objetivo de nuestro estudio fue examinar si existían, o no, diferencias en el volumen cortical del núcleo caudado entre hombres y mujeres. Nuestra intención era tratar de aclarar las evidencias contradictorias obtenidas hasta el momento en las distintas investigaciones acerca de la mayor incidencia de Parkinson en varones, con el fin de apoyar la escasa literatura actualmente existente en este ámbito con técnicas de neuroimagen.

En este estudio se controló que la diferencia en las edades de la muestra no sesgara los datos obtenidos, por lo que la diferencia significativa de volúmenes encontrada en la regresión simple realizada entre el sexo de los participantes y el volumen cortical del caudado se debe a las diferencias

propias existentes entre ambos sexos, presentando, generalmente, los hombres mayor volumen de este área.

Según estos resultados, la hipótesis planteada de que no existen diferencias se desconfirma, encontrándose la tendencia a un menor volumen cortical del caudado en las mujeres. Esto parece contradecir a las investigaciones que apoyan una menor incidencia de EP en mujeres, un inicio más tardío, además de síntomas motores menos graves. Según estas investigaciones, cabría pensar que las mujeres tuvieran una mayor preservación de esta estructura, o un mayor volumen, lo que les permitiría tardar más tiempo en padecer o mostrar síntomas de la EP, pudiendo ser el mayor volumen o preservación algo así como un factor protector.

La explicación más parsimoniosa que podemos encontrar a estos resultados es que la diferencia hallada sea algo natural debido a las propias diferencias morfológicas y fisiológicas que distinguen a los sexos de una misma especie, es decir, al dimorfismo sexual. Es bien sabido que, en promedio, el cerebro masculino es más grande que el femenino, aunque esto no signifique más o menos inteligencia. Además, algunas investigaciones muestran también un mayor volumen en varones en otras estructuras cerebrales específicas como el hipotálamo (Levay, 1993) o el cuerpo calloso (Takao, Hayashi & Ohtomo, 2014). A simple vista también se puede comprobar que, en general, los varones presentan un mayor tamaño corporal de distintas partes corporales que las mujeres.

Debemos señalar que una posible explicación de estos resultados es que los datos no fueron extraídos de población con Parkinson, o con riesgo de padecerlo, ya que la mayor parte de la muestra pertenecía a población muy joven (19 años), y sólo contábamos con dos sujetos incluidos en la vejez temprana, edad donde comienza a aumentar el riesgo de padecer EP y, por tanto, donde comienza, o se acusa, el deterioro en distintas estructuras cerebrales.

Este estudio presenta las limitaciones propias de un estudio transversal, siendo recomendable realizar un seguimiento de los participantes que analice si estas diferencias se mantienen con el paso del tiempo, o si por contra, existe un cambio en la tendencia, pudiendo mostrar un patrón de deterioro, como un deterioro más acelerado en varones, o el deterioro mínimo de esta estructura en mujeres. Además, sugerimos para próximos estudios la replicación de este mismo estudio en población con Enfermedad de Parkinson, para comprobar si se establece un mayor deterioro volumétrico en este área, que pudiera implicar, además del daño neuroquímico, un deterioro estructural en esta enfermedad. Además, puesto que la enfermedad de Parkinson presenta una incidencia mayor en personas de edad avanzada, animamos a evaluar estas diferencias también en este tipo de población, lo que podría mostrarnos también un patrón de deterioro si, por ejemplo, se invierten los datos obtenidos en esta investigación en edades tempranas, es decir, si los hombres de edad avanzada presentan un menor volumen del área. Por último, se recomienda utilizar como covariable el volumen cerebral total y establecer grupos entre hombres y

mujeres con volúmenes totales equiparables para asegurar que la diferencia de volúmenes se deba al género y no al tamaño cerebral total.

4) CONCLUSIONES:

- El objetivo del estudio fue apoyar las limitadas investigaciones existentes sobre estructura cerebral con neuroimagen, además de procurar clarificar los resultados de investigación existentes en la epidemiología de la EP.
- Los resultados obtenidos evidencian un mayor volumen cortical del Núcleo Caudado en varones.
- Estos resultados parecen contradecir los estudios de epidemiología de EP que encuentran una mayor incidencia de esta enfermedad en hombres que en mujeres.
- Los resultados son posiblemente explicados por el propio dimorfismo sexual cerebral de los humanos.
- Sería interesante realizar un seguimiento de estos sujetos con el fin de observar si se van dando diferencias a lo largo del ciclo vital.
- Resultan necesarios más estudios de este tipo en población con Parkinson o población envejecida que revelen si realmente hay daño estructural en el núcleo caudado con la enfermedad, con la edad y/o con el género.
- Por último, es importante utilizar en futuras investigaciones el tamaño cerebral total como covariable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-González, J. M., Porta-Etessam, J., et al. (2014). Incidencia de la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo en tres poblaciones ancianas del centro de España. *Neurology*, 62 (5), 734-41.
- Benito-León, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Neurology*, 66 (4), 125-134
- Brooks, D. J. (1991). Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Geriatrics*, 46 (1), 25-30.
- Cabrera, J. A. (2015). *ULLRtoolbox. Análisis de datos*. Santa Cruz de Tenerife: Universidad de La Laguna.
- Clark, L. D., Boutros, N. N., y Méndez, F. M. (2012). Ganglios Basales. En L.D. Clark, *El cerebro y la conducta. Neuroanatomía para psicólogos* (pp. 122-140). México: el manual moderno.
- De rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, I., Lopez-pousa, S., ... Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 62 (1), 10-5. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010393>
- Driver, J. A., Kurth, T., Buring, J. E., Gaziano, J. M., y Logroscino, G. (2008) Enfermedad de Parkinson y Riesgo de Mortalidad, 70, 1423-30. Recuperado de <http://n.neurology.org>
- Gillies G, E., y McArthur, S., (2010). Independent influences of sex steroids of systemic and central origin in a rat model of Parkinson's disease: a contribution to sex-specific neuroprotection by estrogens. *Horm Behav*, 57 (1), 23-34. DOI 10.1016 / j.yhbeh.2009.06.002.

- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G.F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., ... Horstink, M.W. (2007). Diferencias de género en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 78, 819-824. Recuperado de <http://journals.bmj.com>
- Holmes, S. (2015). Efectos de la testosterona y el estrés oxidativo en la señalización neuroinflamatoria en las neuronas dopaminérgicas. *Sistema inmunológico y medicina regenerativa: impacto del género y el sexo*. Simposio llevado a cabo en la Horqueta, Maryland
- Jiménez-Jiménez, F. J., Molina, J. A., Morano, A. (1993). Etiología de la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo y factores protectores. *Neurología*, 36 (8), 255-66. Recuperado de <https://www.neurologia.com>
- Juri, C., Vivian, E. W. (2016). Neuroimágenes en enfermedad de Parkinson: rol de la resonancia magnética, el PET y el SPECT. *Revista médica clínica las condes*, 27 (3), pg. 380-91. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.06.011
- Kolb, B. y Wishaw, Q. I. (2003). *Neuropsicología Humana* (5ª ed.). Estados Unidos: Panamericana.
- Lau, L. M. y Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *The Lancet Neurology*, 5 (6), 525-535. Recuperado de www.sciencedirect.com
- Lee, A., Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson disease. *Neurología Clínica*, 34 (4), 955-965. DOI: 10.1016 / j.ncl.2016.06.012
- LeVay, S. (1993). *The Sexual Brain*. Cambridge Massachusetts: MIT Press
- Li, S. C., Schoenberg, B. S., Wang, C. C., Cheng, X. M., Rui, D. Y., ... Bolis, C. L. (1985). A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Neurology*, 42 (7), 655-7. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Martín, R., Gasca, C., Sánchez, A., Obeso, J. A. (2013). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27 (3), 363-379. DOI: 0.1016/j.rmclc.2016.06.010

Sawada, H., Masakazu, I. (2000). Phosphatidylinositol 3-kinase mediates neuroprotection by estrogen in cultured cortical neurons. *Journal of neuroscience research*, 60 (3), 321-327. DOI: 10.1002 / (SICI) 1097-4547 (20000501)

Sevillano-garcia, M. D., Cuadrado-Gamarra, J. I., y De Pedro-Cuesta, J. (1999). Parkinson disease in Spain: evidence of under-diagnosis and starting points for its reduction. *Neurology*, 29 (9), 881-883. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10696668>

Stoessl, A. J. (2011). Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 8 (1), 72-81. DOI: 10.1007 / s13311-010-0007-z.

Takao, H., Hayashi, N., y Ohtomo, K. (2014). Sex dimorphism in the white matter: fractional anisotropy and brain size. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 39 (4), 917-923. DOI: 10.1002 / jmri.24225.