

Trabajo de Fin de Grado de Psicología. Facultad de  
Psicología y Logopedia. Universidad de La Laguna.

**Diferencias sexuales en la covarianza estructural  
del hipocampo**

Alumna: Judith Domínguez Pérez

Tutor: Niels Janssen

Curso académico: 2018-2019

## Índice

1. Introducción.....	2
1.1 Dimorfismo sexual.....	2
1.2 Enfermedad de Alzheimer.....	5
1.3 Hipocampo.....	7
1.4 Estudios previos con MRI.....	8
1.5 Covarianza estructural.....	9
1.6 Objetivos e hipótesis.....	11
2. Metodología.....	11
2.1 Participantes.....	11
2.2 Instrumentos.....	12
2.2.1 Resonancia magnética.....	12
2.2.2 FreeSurfer v 6.0.....	12
2.2.3 MRICron.....	13
2.2.4 Software R versión 3.4.1.....	13
2.3 Diseño.....	14
3. Resultados.....	15
4. Discusión.....	17
5. Limitaciones del estudio.....	19
6. Referencias.....	19

## Resumen

Desde el punto de vista de la anatomía, el dimorfismo sexual en la especie humana es evidente, y cada vez más estudios están poniendo de manifiesto la existencia del mismo a nivel cerebral. El objetivo de este estudio es comparar el volumen del hipocampo de mujeres y hombres con las demás estructuras del cerebro con el fin de valorar las posibles diferencias subyacentes a la covarianza estructural entre ambos sexos. Los datos se obtuvieron de imágenes de resonancia magnética de 60 personas, de las cuales 30 fueron de sexo femenino y 30 de sexo masculino. Para llevar a cabo la comparación entre el hipocampo y el resto de las estructuras, se hizo una prueba t que comparó la correlación en las mujeres, con la correlación hallada en los hombres. La prueba t resultó significativa, indicando la existencia de diferencias entre el volumen del hipocampo y el volumen del resto de estructuras del cerebro para las personas de sexo masculino y sexo femenino de esta muestra, encontrando mayor relación en las personas de sexo femenino.

Palabras clave: dimorfismo sexual, covarianza estructural, MRI, hipocampo.

## Abstract

Anatomically speaking, sexual dimorphism in the human race is obvious. As time goes by, more studies are also indicating the existence of sexual dimorphism, not only in the body, but also in the brain. The aim of this study has been to make a comparison between the hippocampus' volume and the rest of the brain structures' volume of women and men. The point on doing so was to assess the differences that might exist due to structural covariance between both sexes. The magnetic resonance images from which the volume data was obtained belonged to a 60 people sample, which 30 were woman and 30 were man. To accomplish the comparison between the hippocampus and the rest of structures, a t test was carried out comparing the correlation found between the hippocampus and the other structures in women and in men. The t test was significative, which means that differences were found between the volume of the hippocampus and the rest of structures between both sexes in this sample, with bigger correlation in women.

Key Words: sexual dimorphism, structural covariance, MRI, hippocampus.

## 1. Introducción

### 1.1 Dimorfismo sexual

En casi todas las especies animales, así como muchas especies vegetales, se pueden encontrar diferencias morfológicas dependiendo de si se trata de un espécimen de macho o de hembra. Esta diferenciación recibe el nombre de dimorfismo sexual, y en los humanos también puede encontrarse. Se debe clarificar que en este estudio se aludirá a 'hombres' y a 'mujeres', entendiendo que con estos términos se hace referencia al sexo biológico de las personas, y no a su identidad sexual. El sexo biológico de los humanos, entendiendo como sexo biológico el sistema reproductivo y las características sexuales secundarias que subyacen a ese sistema reproductivo y a las hormonas sexuales (Prince, 2008), da lugar a diversas diferencias morfológicas entre hombres y mujeres que permiten distinguir biológicamente a unos de otros. La diferencia más evidente entre las personas con sexo biológico femenino y sexo biológico masculino es que ambos sexos tienen órganos sexuales y sistemas reproductivos diferenciados, característica observable desde antes del nacimiento en condiciones normales. El dimorfismo sexual en el resto de características que diferencian a mujeres de hombres no son visibles antes de los dos años, e incluso entonces las diferencias que se pueden observar se deben más a factores alimenticios o ambientales que a factores biológicos relacionados con el dimorfismo sexual (Allen, 1994; Brauer, 1982; Guimarey *et al.*, 1996). La mayor diferenciación ocurre y se puede observar tras el inicio de la pubertad debido a la acción de factores endocrinos (Dennis, 2009). Durante la pubertad, estos factores endocrinos influirán en el desarrollo de las características sexuales secundarias pertenecientes a cada sexo biológico, que incluyen el crecimiento de los senos en las mujeres y la aparición de vello facial en los hombres. Al final de la pubertad habrá, generalmente, una mayor altura de media en los hombres, con 13 cm más de altura de media que las mujeres (OECD, 2009); un índice de masa corporal de 1,07 mayor en los hombres respecto a las mujeres (Walpone *et al.*, 2012), así como diferencias en la tonalidad de las voces y mayor cantidad de pelo corporal en hombres que en mujeres.

Además de en la fisonomía corporal, diversos estudios plantean diferencias a nivel cerebral. La diferencia más clara está en el tamaño del cerebro que es un 10-15% más pesado y grande en los hombres que en las mujeres, pero al controlar peso y altura no hay diferencias significativas (O'Brien, 2009). Otros estudios afirman la existencia de diferencias a nivel cognitivo, que nada tienen que ver con el nivel general de inteligencia, pues se obtienen resultados similares utilizando estrategias diferentes (Alonso-Naclares, Gonzalez-Soriano & Rodríguez, 2008). Se encuentran diferencias en las habilidades relacionadas con la teoría de la mente (Adenzato *et al.*, 2017), hay diferencias en la percepción de diversos riesgos como el uso de alcohol y otras drogas (Spigner *et al.*, 1993), de tipo financiero (Charness & Gneezy, 2012), o percepción de conductas peligrosas en general (DeJoy, 1992); con menos percepción de riesgo en hombres, aunque esto solo es aplicable de manera válida en determinadas culturas y a hombres blancos occidentales (Flynn, Slovic & Mertz, 1994; Finucane, Slovic, Mertz, Flynn & Satterfield, 2000). Más notoriedad tienen aquellas diferencias sexuales relacionadas con las habilidades espaciales y verbales. Por una parte, hay estudios que afirman que los hombres presentarán, en líneas generales, un mayor desempeño en aquellas tareas relacionadas con percepción y con rotación espacial, mientras que, por otra parte, las mujeres presentarán mayor habilidad de media en aquellas tareas que estén relacionadas con memoria verbal, con fluidez verbal o con velocidad de articulación (Linn & Petersen, 1985; Kimura, 2000).

Hay gran controversia con respecto al origen y a la veracidad de estos hallazgos. En primer lugar, sería importante valorar que no es lo mismo el 'dimorfismo sexual', que es casi inexistente en el cerebro, con respecto a 'diferencias sexuales' a nivel general (Joel & Fausto-Sterling, 2016). Gina Rippon (2019) escribe un libro en el que propone numerosos ejemplos de estudios cuyos resultados han sido obtenidos de formas inadecuadas, tienen bajo poder estadístico o han sido malinterpretados. Además, se propone que estas diferencias se puedan deber a factores culturales, ambientales o de práctica, además de interacciones con las hormonas y los estereotipos de género (Jäncke, 2018). Esto se puede interpretar así gracias a un metaanálisis elaborado por Lutz Jäncke (2018) que saca a relucir estudios que proponen que el mejor desempeño

en rotación mental por parte de los hombres depende de práctica, educación y cultura (Peters, Lehmann, Takahira, Takeuchi & Jordan, 2006; Hoffman, Gneezy & List, 2011). Otro estudio afirma que depende de estereotipos y controla la interacción de las hormonas sexuales y los estereotipos de género (Hausmann, Schoofs, Rosenthal & Jordan, 2008). Se han observado disimilitudes culturales en las diferencias cognitivas (Else-Quest, Hyde & Linn, 2010), y, en general, se observa una gran influencia de la cultura, educación, práctica, igualdad de género y estereotipos relacionados con estas habilidades que influyen sobre la cognición y la emoción (Jäncke, 2018). Por otra parte, la organización de estudios de diferencias sexuales niega que las diferencias cognitivas se deban a efectos culturales y no biológicos, pues no son mutuamente exclusivos. Aluden, además, a la prevalencia de determinadas enfermedades neurodegenerativas que afectan más a hombres o a mujeres como argumento a favor de diferencias sexuales con etiología biológica.

Independientemente de los motivos de estas diferencias, lo que sí es cierto es que hay hormonas diferentes en hombres y mujeres, y estudiar cómo actúan a la hora de hacer investigación puede resultar importante en algunos ámbitos. No es válido, científicamente hablando, asumir que lo que se demuestra que ocurre en un cerebro masculino se puede aplicar a un cerebro femenino o viceversa, pues la influencia del sexo es capaz de alterar, negar e incluso de revertir aquellos hallazgos o conclusiones que se hayan encontrado (Cahill, 2014). Además, las diferencias sexuales son un tema de gran relevancia en la investigación, porque permite estudiar, del mismo modo, aquellas enfermedades o patologías que afectan de diferente manera a mujeres y hombres. Por una parte, hay patologías que a causa del dimorfismo sexual afectan de manera exclusiva a un sexo o a otro. Ejemplo de ello es el cáncer de ovario (Clement & Connor, 1998), que es exclusivo del sistema reproductivo de las mujeres, o el cáncer de próstata, que afecta únicamente a los hombres por su sistema reproductivo (Grönberg, 2003). Se encuentran patologías que, afectan a ambos sexos, pero se distribuyen de diferente manera incidiendo más en un sexo que en el otro; ejemplo de ello se encuentra en la osteoporosis (Koshla, Melton & Riggs, 1999), que afecta en mayor medida a las mujeres, o el daltonismo, que afecta en su mayor parte a los hombres (Von Rebeur, 2010). A nivel de trastornos

de tipo psicológico se puede encontrar una influencia del sexo en la distribución de determinadas patologías, encontrándose mayor incidencia de depresión o desórdenes alimentarios en el caso de las mujeres, o autismo y desórdenes de personalidad antisocial que afectan en mayor medida a hombres (DSM-5, 2013). Por otra parte, se encuentran también diferentes distribuciones en la afectación de determinadas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, que afecta a más hombres que a mujeres, o la enfermedad de Alzheimer, en la que casi el doble de pacientes son mujeres (Podcasy & Epperson, 2016). Todas estas diferencias en la prevalencia de trastornos o patologías de diversa índole parecen sugerir que existe importancia en las diferencias sexuales de cara a cómo se deben investigar las enfermedades, y la posibilidad de encontrar en ese dimorfismo la etiología de dichos trastornos.

## 1.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la incapacidad generalizada para desarrollar nuevos recuerdos, confusión mental, agresividad, diversos trastornos del lenguaje, pérdida progresiva de la memoria y cambios de humor (Waldemar *et al.*, 2007).

En los cerebros afectados por Alzheimer se puede observar, de forma característica, una dilatación muy marcada de los ventrículos, así como una contracción extrema tanto de la corteza entorrinal como del hipocampo. En la actualidad la etiología de esta enfermedad neurodegenerativa sigue siendo desconocida, pero a medida que avanza la investigación se plantea la posibilidad de que exista una contribución de numerosos factores a la misma. Las investigaciones centradas en esta patología han encontrado de manera consistente ciertos puntos comunes en los pacientes afectados. Un factor común que se encuentra en los pacientes afectados de Alzheimer es la presencia de ovillos neurofibrilares cuya aparición denota la incapacidad, por parte de las neuronas que se encuentran en el área, de poder mantener su propio citoesqueleto. Si bien estos ovillos aparecen de forma consistente con la edad en envejecimientos no patológicos y se relacionan con la muerte neuronal, aparecen de una forma significativamente más elevada en áreas como el hipocampo en personas con Alzheimer (Braak & Braak, 1991). Otro factor común

en los pacientes de Alzheimer es la presencia de placas seniles, que son depósitos de material amiloide. La presencia de placas seniles no se relaciona necesariamente con un aumento de la edad, pero se pueden encontrar en personas mayores cognitivamente intactas. No obstante, entre una persona cognitivamente intacta con placas seniles y una persona con Alzheimer, se observará que las personas con Alzheimer tienen una mayor cantidad de placas seniles que la cantidad de las mismas que presentan las personas cognitivamente intactas que presenten placas (Wang & Munoz, 1995). Sin embargo, se observa es que cuando una persona no tiene demencia, pero sí tiene placas seniles, su distribución y composición química de las mismas es similar en ambos grupos (Arriagada, Marzloff & Hyman, 1992). También se valora la relación que puedan tener los genes con este tipo de demencia. Por ejemplo, el gen en el cromosoma 21 que se encarga de codificar  $\beta$ -APP y cuya mutación aumenta la producción de  $\beta$ -amiloide, lo que produce placas que representan más signos de anormalidad, aunque no producen patología relevante (Munoz & Feldman, 2000). Se trata de una demencia que aumenta su riesgo de ser sufrida con el aumento de la edad, de tal manera que antes de los 60 años la sufren un 1-2% de la población, elevándose a un 5% a los 70 años, a un 15-20% de la población de 80 años, y a un tercio de las personas mayores de 85 años (Fornazzari, 2003).

Con respecto a la prevalencia entre sexos, se ha encontrado que la enfermedad de Alzheimer es más frecuente en las mujeres (Fratiglioni, Launer, Andersen *et al.*, 2000). Para abordar esta diferencia se plantean diversos factores. Por una parte, hay estudios que defienden que es un efecto de la edad, y que al vivir durante más tiempo es lógico que afecte más a mujeres que a hombres (Archibaldo, 2003). Por otra parte, otros autores afirman que atribuir esta diferencia en la prevalencia al alcance de mayor edad de un sexo sobre el otro es erróneo, y plantean que debe de haber algún otro motivo que lleve a esta mayor incidencia en mujeres (Viña & Lloret, 2010). También se propone para explicar esta diferenciación la presencia del gen ApoE4 en combinación con los estrógenos como factor de riesgo de Alzheimer, pues se ha observado que, ante la presencia de este gen en las mujeres se duplica la probabilidad de padecer Alzheimer con respecto a los hombres que tienen el mismo gen (Altmann, Tian,



Henderson & Greicius, 2014). También se plantea que los estrógenos en las mujeres jóvenes puedan actuar como un factor protector ante la enfermedad de Alzheimer, y que utilizarlos en las mujeres post menopáusicas podría proporcionar el mismo efecto protector, aunque los resultados no son concluyentes (Kukul & Ganguli, 2000). Con todos estos estudios, y la tendencia de la prevalencia en esta enfermedad neurodegenerativa, queda evidencia de que una de las maneras de enfocar el estudio sobre la enfermedad de Alzheimer podría residir en el estudio de los mecanismos específicos de cada sexo.

### 1.3 Hipocampo

El hipocampo es una de las estructuras que más afectadas se ve por la acción del Alzheimer, en concreto, se observa una disrupción del hipocampo relacionada con la pérdida de memoria. En este estudio se plantea si el hipocampo muestra diferencias entre mujeres y hombres con respecto a su conexión con el resto del cerebro, pues si esto fuera así, podría guardar alguna relación con la etiología del Alzheimer.

Pertenece al sistema límbico, el hipocampo es una estructura cuya relación con la memoria se pudo observar gracias al paciente H.M, que, tras someterse a una operación para eliminar sus convulsiones, y que destruyó dos tercios del hipocampo bilateralmente, acabó con amnesia anterógrada; aunque la memoria procedimental, de trabajo y retrógrada se mantuvieron intactas (Beecher, Scoville & Milner, 1957). Esta estructura se sitúa en cada uno de los hemisferios, en la parte medial del lóbulo temporal, medial al asta temporal del ventrículo lateral (véase figura 1), y está compuesto por tres capas neuronales. Sus partes son el giro dentado, regiones del CA y el subículo. Entre sus funciones destaca tomar parte en el circuito de Papez, mecanismo a través del cual se codifica la memoria (Rubin & Safdieh, 2008). El hipocampo también interviene en el procesamiento emocional, sin ser esta su principal función (Goleman, 1996). Además, hay indicios que ponen de manifiesto la capacidad del hipocampo para llevar a cabo la neurogénesis, es decir, la capacidad de formar nuevas neuronas (Cameron & McKay, 2001; Aimone & Gage, 2015).

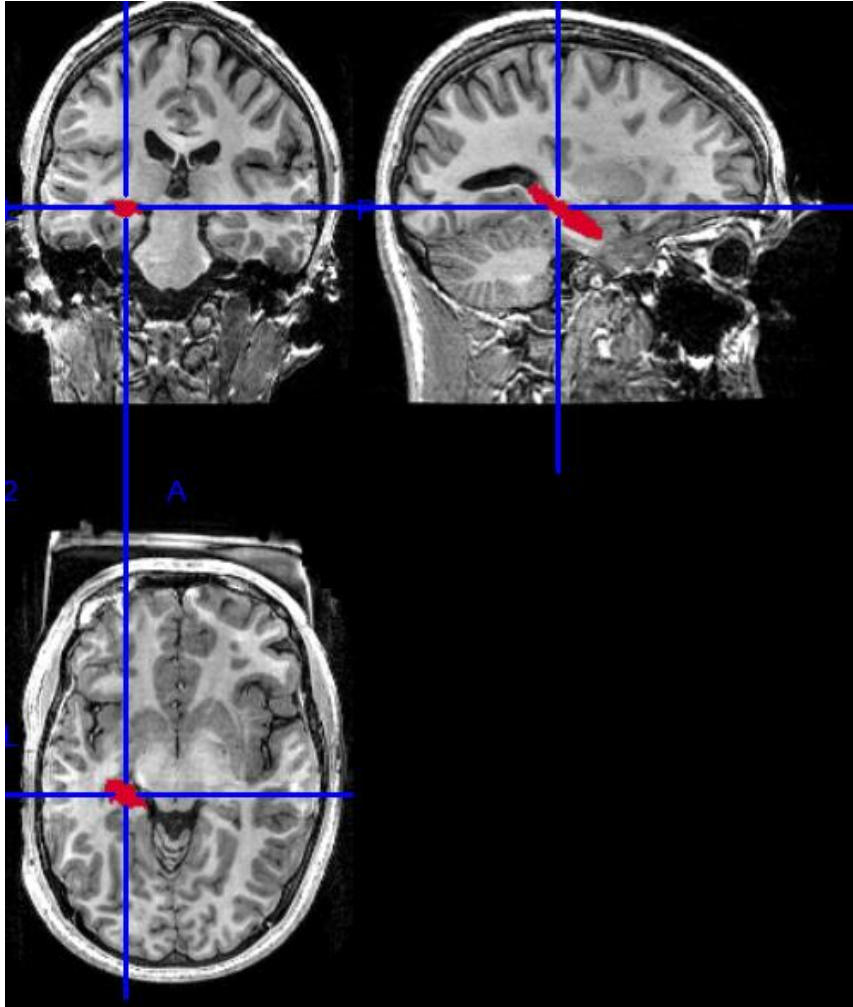


Figura 1. Localización del hipocampo

#### 1.4 Estudios previos con MRI

La mayor parte de los estudios relacionados con resonancias magnéticas de volumen que han tratado de determinar dimorfismo sexual del hipocampo se han basado en comparar el volumen del hipocampo de hombres y mujeres, y, en general, los resultados han indicado un mayor volumen del hipocampo en mujeres (Declan *et al.*, 1996; Giedd *et al.*, 1996; Filipek, Richelme, Kennedy & Caviness, 1994). Con un resultado diferente, Gonçalves Pereira (2006) hizo un estudio en el que encontró mayor volumen en hombres, pero al normalizar el volumen absoluto no halló diferencias significativas. En 2016 Tan *et al.* llevaron a cabo un meta-análisis en el que al corregir el volumen absoluto del cerebro estas diferencias encontradas en estudios anteriores no son significativas.

Con estas conclusiones tan contradictorias, el estudio volumétrico del hipocampo entre sexos ha sido sustituido por estudios que, al igual que este, exploran la covarianza estructural.

### 1.5 Covarianza estructural

La covarianza estructural consiste en una variación morfológica en la materia gris entre diferentes estructuras del cerebro. Se entiende que dos regiones estarán relacionadas positivamente si el aumento de materia gris de un área o estructura está asociado al aumento de materia gris de otra área o estructura, y dos regiones estarán relacionadas negativamente si a mayor cantidad de materia gris en una estructura o área, se encuentra menor cantidad de materia gris en otra (Mechelli *et al.*, 2005), (véase figura 2). Hay investigaciones que afirman la existencia de asociaciones positivas y negativas con áreas homotópicas (misma área en diferentes hemisferios), heterotópicas (diferentes áreas en diferentes hemisferios) e ipsilaterales (diferentes áreas en el mismo hemisferio), (Mechelli *et al.*, 2005). Mechelli *et al.* (2005) encontraron que la densidad de una estructura en un hemisferio predice la densidad de la estructura homotópica. Esto se encontró tanto para mujeres como para hombres. No obstante, también encontraron diferencias entre las amígdalas de hombres y mujeres, que estaban asociadas positivamente con el córtex temporal inferior anterior de ambos hemisferios y con el giro angular en mujeres. De este modo, se sugiere que, a pesar de encontrar consistencia entre los hemisferios de ambos sexos, hay diferencias en covarianza estructural mediadas por el sexo biológico.

Hay principalmente dos formas en las que la comunidad científica ha planteado cómo pueden estar distribuidas estas redes. Una plantea que la densidad de cada región presenta diferencias inter individuales producidas por una combinación de factores genéticos y ambientales, motivo por el cual diferentes regiones o estructuras no deberían covariar entre personas (Mechelli *et al.*, 2005). La otra manera afirma que las redes se distribuyen, es decir, que zonas relacionadas covarían en densidad de materia gris, por una cuestión de genética (Alexander-Bloch, Raznahan, Bullmore, & Geidd, 2013), debido a influencias ambientales (Ferrer *et al.*, 1995) y del mismo modo por influencias en plasticidad cerebral (Draganski *et al.*, 2004; Alexander-Bloch, Raznahan,

Bullmore, & Geidd, 2013). Además, se ha observado que la covarianza estructural varía con la edad, perdiéndose con la misma (Montembeault *et al.*, 2012; Bergfield *et al.*, 2010).

Los estudios que relacionan dimorfismo sexual y covarianza estructural son novedosos. Entre los que se han hecho destaca el de Persson *et al.* (2014) que intentó ver si había diferencias entre cómo estaban formadas las conexiones entre el hipocampo posterior y el hipocampo anterior en mujeres y hombres. Los resultados indicaron que, de forma general, hay existencia de diferencias en las estructuras con las que el hipocampo posterior y anterior están conectados, y además se observaron diferencias entre las estructuras con las que presentaba correlación en hombres y en mujeres. Este estudio concluye que hay diferencias entre aquellas estructuras con las que está conectado el hipocampo anterior y posterior, y que, además, la estructura y la conectividad del hipocampo varía según el sexo biológico.

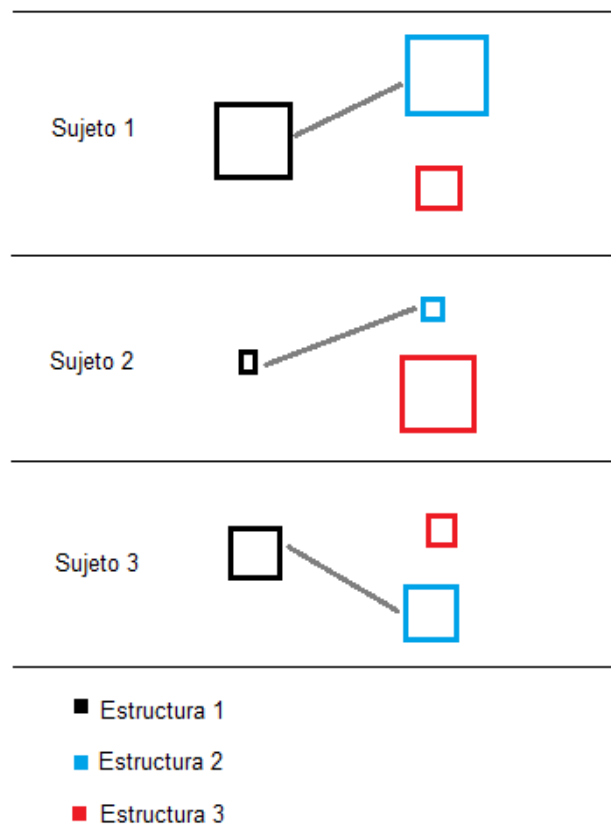


Figura 2. Esquema de covarianza estructural

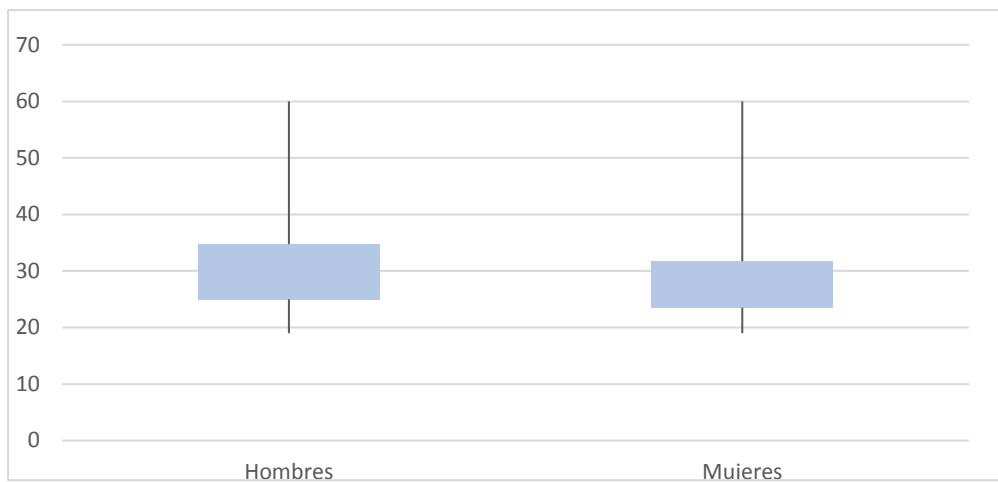
## 1.6 Objetivos e hipótesis

El objetivo de este estudio ha sido explorar, con imágenes de resonancia magnética, la covarianza estructural entre el hipocampo y el resto de estructuras del cerebro en hombres y mujeres con el fin de observar si hay diferencias. Estudiar esto permitiría hacer aproximaciones a un estudio más detallado que pueda explicar las diferencias que ocurren en diferentes procesos cognitivos entre ambos sexos, y ayudar a entender el motivo por el que hay diferencias en enfermedades neurodegenerativas entre los mismos, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Se ha escogido comparar el hipocampo en este estudio y no otra área por su importancia en la enfermedad de Alzheimer, al observarse una fuerte contracción del mismo en esta patología. Explorar si hay diferencias entre mujeres y hombres a nivel de conectividad estructural podría permitir poner de manifiesto la necesidad de profundizar en estudios que busquen motivos para una mayor incidencia de Alzheimer en mujeres basándose en las diferencias sexuales del cerebro. Con la dirección de las conclusiones aportadas en los diferentes estudios mencionados anteriormente, para este estudio se plantean dos hipótesis. En primer lugar, que no existen diferencias entre el volumen del hipocampo y el volumen del resto de estructuras entre los dos hemisferios de hombres y mujeres. En segundo lugar, la hipótesis central de este de este estudio que será que la covarianza estructural entre el hipocampo y el resto de estructuras variará entre ambos sexos.

## 2. Metodología

### 2.1 Participantes

La muestra de sujetos de la que se extrajeron las imágenes de resonancia magnética estuvo compuesta por 60 personas en total, de los cuales, el sexo biológico de 30 sujetos era masculino y los otros 30 sujetos eran de sexo femenino. Las edades de los sujetos se distribuyen entre los 19 años y los 60 años, siendo la edad media de los sujetos de sexo biológico masculino de 28,93 años, y la media de los sujetos de sexo biológico femenino de 27,3 años (véase gráfica 1).



Gráfica 1. Edad media de los sujetos

## 2.2 Instrumentos

### 2.2.1 Resonancia magnética

En este estudio, la información con respecto al volumen de las diferentes estructuras cerebrales se ha obtenido a través del análisis, con FreeSurfer V 6.0, de imágenes obtenidas a través de resonancias magnéticas. La resonancia magnética es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes anatómicas tridimensionales de diversas partes del cuerpo con gran detalle. El funcionamiento de esta tecnología consiste en la utilización de unos imanes de gran potencia, que al entrar en funcionamiento producen campos magnéticos que provocan la alineación de los protones de hidrógeno existentes en el agua del cuerpo. La potencia del campo magnético provoca que los protones sean estimulados y giren sobre sí mismos. Gracias a la naturaleza química de las moléculas, así como a la cantidad de energía liberada, es posible distinguir los diferentes tipos de tejidos con gran detalle. Por ello, se pueden obtener imágenes anatómicas precisas de diferentes áreas. Frente a otras técnicas, la resonancia magnética proporciona ciertas ventajas como la ausencia de exposición a radiaciones ionizantes, la capacidad de distinguir con mayor precisión los diferentes tejidos, y permite observar las imágenes en un plano sagital, coronal o transversal (Flores, 2013).

### 2.2.2 FreeSurfer v 6.0

Para obtener el volumen de las diferentes estructuras del cerebro se utilizó el software FreeSurfer v 6.0 desarrollado por el Martinos Center for Biomedical Imaging, en el hospital general de Massachussets. Este software disponible para Linux y Mac OS X permite analizar diversos aspectos de las imágenes obtenidas

por resonancia magnética. Además de permitir medir el volumen de las estructuras cerebrales, FreeSurfer permite visualizar las regiones funcionales de la corteza cerebral, eliminar de la imagen la calavera, realizar segmentación subcortical y cortical, reconstruir la superficie cortical, procesamiento longitudinal, análisis de imágenes de resonancia magnética funcional y tractografía. Para conseguir calcular el volumen de las estructuras, FreeSurfer delimita la frontera entre la materia blanca y la materia gris (véase figura 3). Con la distancia entre ambas, así como la identificación de las diferentes estructuras cerebrales de cada persona, FreeSurfer permite calcular el volumen de cada estructura.



Figura 3. Delimitación de volumen en FreeSurfer

### 2.2.3 MRICron

Para la obtención de la imagen del hipocampo mostrada en la introducción (figura 1) se utilizó el software MRICron (véase figura 4). Este software permite visualizar imágenes en formato NifTI. Del mismo modo posibilita cargar diferentes capas de las imágenes, generar una representación de volúmenes y dibujar volúmenes de interés. Además, permite convertir imágenes DICOM a otros formatos como NifTI o NPM para poder llevar a cabo estadísticas.

### 2.2.4 Software R versión 3.4.1

Este Software fue el utilizado para llevar a cabo el análisis de los datos obtenidos de las imágenes de resonancia magnética. Actualmente está siendo desarrollado por R development Core Team. R es un lenguaje de programación y un entorno enfocado al análisis estadístico que permite manipular datos y

desarrollar gráficos y cálculos. Este software está disponible para un gran rango de plataformas UNIX, Windows y MacOS.

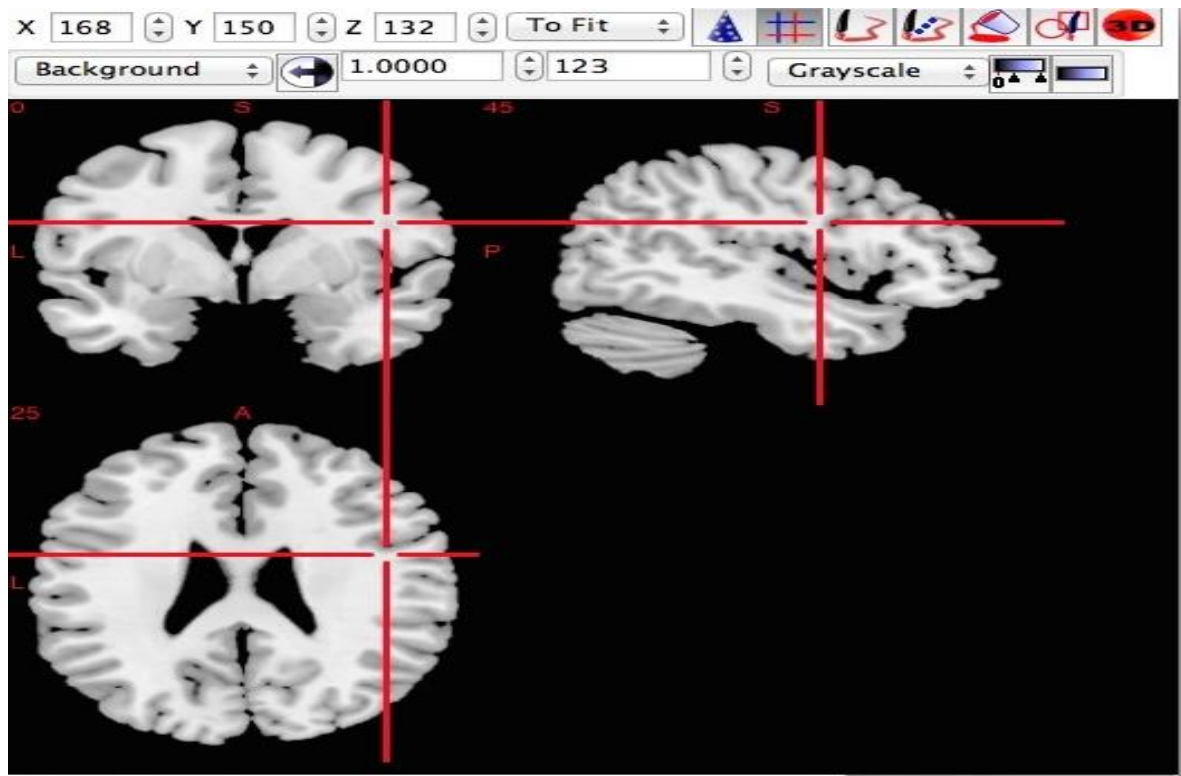


Figura 4. Mricron

### 2.3 Diseño

Para la realización de este estudio se estableció como variable dependiente la correlación del volumen del hipocampo con respecto al volumen de las demás estructuras del cerebro. Como variable independiente se estableció el sexo biológico (sexo masculino o sexo femenino). Finalmente, como variable independiente de control se estableció la edad, pues de los 30 hombres y 30 mujeres, 15 de cada sexo fueron distribuidos en dos categorías de edad: 15 personas de cada sexo para una categoría que se llamó 'joven' que comprendió desde los 19 años a los 20 años, y las otras 15 personas de cada sexo se distribuyeron en una categoría que recibió el nombre de 'mayor', que incluyó desde los 27 años hasta los 60 años.

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico que comparó el volumen del hipocampo con el volumen de las demás estructuras cerebrales para determinar las correlaciones existentes entre las mismas y se obtuvo una matriz



de datos. Este análisis se realizó para cada hemisferio del cerebro y para cada sexo biológico. Es decir, se hicieron cuatro análisis estadísticos que compararon el hipocampo de un hemisferio con las estructuras de ese hemisferio, para cada uno de los hemisferios y para cada uno de los sexos.

Posteriormente se llevó a cabo la realización de una prueba t que permitió comprobar la primera hipótesis que plantea la existencia de diferencias entre la covarianza estructural de los hemisferios entre los dos hemisferios para cada uno de los sexos. Para ello, se hizo una prueba t que comparó la conectividad del hipocampo con el resto de estructuras en el hemisferio derecho con lo mismo en el hemisferio izquierdo para las mujeres, y se hizo la misma prueba t con los datos obtenidos de los hombres.

Para comprobar la segunda hipótesis, si existen diferencias según el sexo biológico a nivel de conectividad cerebral, se llevó a cabo la realización de dos pruebas t, que compararon la variable dependiente (volumen del hipocampo con respecto a las demás estructuras del cerebro), con la variable independiente (sexo biológico). Con el fin de observar la existencia de diferencias significativas entre el volumen del hipocampo y las demás zonas en el cerebro de los hombres con respecto a la misma cuestión en el cerebro de las mujeres, es decir, observar el efecto del sexo biológico sobre la variable dependiente, se hizo una prueba t en la que se comparó la conectividad del hipocampo con el resto de estructuras de cada uno de los hemisferios entre ambos sexos.

### 3. Resultados

Para determinar la existencia de diferencias covarianza estructural entre ambos hemisferios y para ambos sexos por separado, se llevaron a cabo dos pruebas t: una prueba t para el hemisferio derecho e izquierdo de los hombres y una prueba t para el hemisferio derecho e izquierdo de las mujeres (véase tabla 1). No se encontraron diferencias significativas entre ambos hemisferios.

	Sexo	T	Df	p-value
Hemisferios	Hombre	-1.3548	81.872	0.1792
	Mujer	-1.5524	81.76	0.1318

*Tabla 1.* Resultado prueba t interhemisférica

Con el fin de determinar la existencia de diferencias en la covarianza estructural del hipocampo y el resto de las estructuras entre mujeres y hombres, se llevaron a cabo dos contrastes t (véase tabla 2). La primera prueba t comparó el volumen del hipocampo y el resto de estructuras del cerebro en el hemisferio derecho de hombres y mujeres. La segunda prueba t comparó lo mismo en el hemisferio izquierdo de ambos sexos. Se observaron diferencias significativas entre los mismos.

	T	Df	p-value
H. derecho	-3.0096	81.526	0.00348
H. izquierdo	-2.806	81.689	0.006269

*Tabla 2.* Resultado prueba t entre sexos

A continuación, se muestra una figura que representa, en verde, la covarianza estructural entre el hipocampo de las mujeres de esta muestra y las estructuras cuya diferencia con las estructuras de los hombres ha sido significativa. En violeta se muestra la covarianza estructural de las mismas estructuras de los hombres.

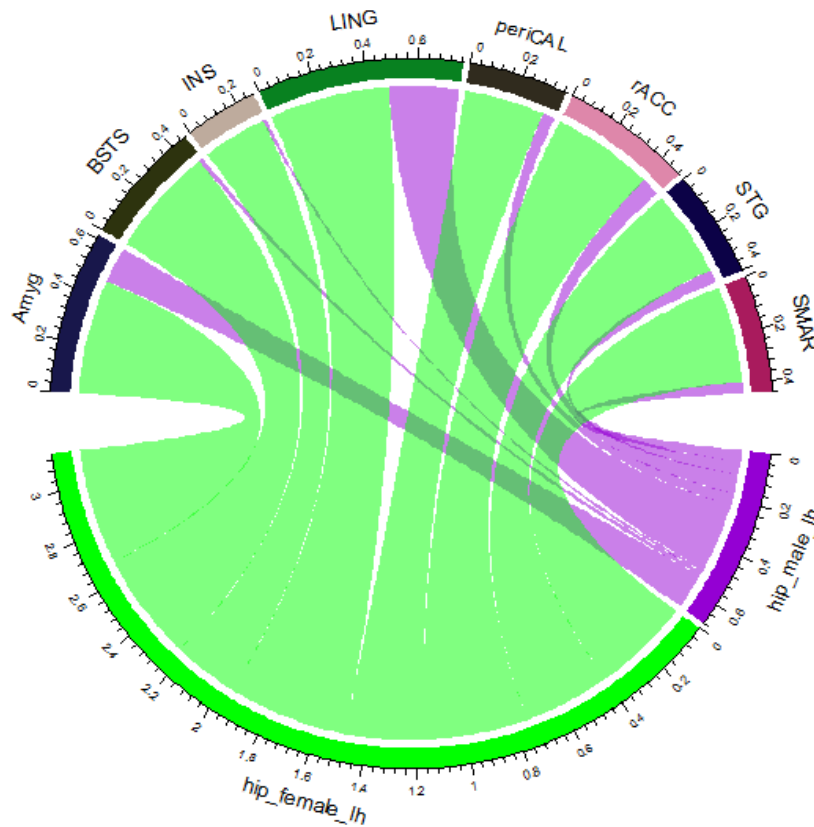


Figura 5. Covarianza estructural entre hombres y mujeres.

#### 4. Discusión

El interés de la realización de este estudio radica en la importancia de explorar el motivo de las diferencias en enfermedades neurodegenerativas entre hombres y mujeres, como ocurre con el Alzheimer. En este estudio se ha elegido comparar la covarianza estructural del hipocampo y del resto de estructuras cerebrales debido a su importancia en el Alzheimer, al ser una de las principales características de esta enfermedad una fuerte contracción del hipocampo.

En este estudio se compararon, por una parte, la covarianza estructural entre el hipocampo derecho e izquierdo y el resto de estructuras para los sujetos de ambos sexos con el fin de observar si había diferencias. Para ello se hizo una prueba t que resultó no significativa, por lo que se concluye que no hay diferencias en la covarianza estructural intra sexo. Por otra parte, se comparó la covarianza estructural entre el hipocampo y las demás estructuras del hemisferio derecho de hombres y mujeres, y el hemisferio izquierdo de ambos sexos. La

finalidad de esto fue observar si había diferencias entre los volúmenes del hipocampo y las demás estructuras del cerebro entre hombres y mujeres para estudiar un posible dimorfismo sexual a nivel de redes neuronales. Para ello se hizo una prueba t que resultó significativa, de lo que se extrae que entre mujeres y hombres hay diferencias en esta materia para esta muestra de sujetos.

En primer lugar, prestando atención a Mechelli *et al.* (2005), para la primera hipótesis de si existían diferencias entre los hemisferios intra individualmente para cada uno de los sexos, se planteó que no debía haber. Otros estudios anteriormente han encontrado que el volumen de una estructura correlaciona con su estructura homotópica (Mechelli, *et al.*, 2005), y teniendo en cuenta que en este estudio se afirma que la covarianza estructural se puede determinar observando el aumento de una estructura con respecto a otra, no es improbable que, en esta muestra, se haya observado que no hay diferencias entre la relación del volumen del hipocampo y del resto de estructuras entre los hemisferios de cada sexo.

La segunda hipótesis que se ha planteado ha sido sobre la existencia de diferencias entre hombres y mujeres a nivel de covarianza estructural. Estos resultados indican una diferencia en la covarianza estructural, con la existencia de mayor conectividad entre el hipocampo de las mujeres y determinadas estructuras en relación a la conectividad de los hombres. Si bien es cierto que no se puede hablar de dimorfismo sexual a nivel de hipocampo, estudios anteriores han planteado diferencias en la covarianza estructural del mismo (Persson *et al.*, 2014), y es lógico que se hayan observado diferencias en esa dirección.

El motivo de las diferencias en la covarianza estructural entre hombres y mujeres sigue siendo una incógnita, aunque estudios anteriores revelan que puedan deberse a una interacción de factores hormonales, genéticos, así como de plasticidad cerebral (Alexander-Bloch, Raznahan, Bullmore, & Geidd, 2013; Ferrer *et al.*, 1995; Draganski *et al.*, 2004). Con respecto a la importancia de estos resultados de cara al Alzheimer, no se pueden sacar conclusiones. No obstante, si queda claro que los resultados de esta muestra van en la misma dirección que estudios anteriormente descritos (Persson *et al.*, 2014), y si bien

hay que profundizar más, especialmente con respecto al Alzheimer, haber encontrado una consistencia en los resultados que podría significar que quizás, en estudios posteriores, se pueda encontrar alguna diferencia entre los sexos que justifique una mayor prevalencia en mujeres que en hombres y se pueda hablar de factores de riesgo.

#### 5. Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio fue una cantidad de muestra muy reducida. Para futuros estudios se recomienda trabajar con una muestra mayor de sujetos.

Actualmente se sabe que la edad produce variaciones en la covarianza estructural (Montembeault, *et al.*, 2012; Bergfield, *et al.*, 2010), pero se desconoce si podría haber diferencia en cómo varía para cada sexo. Por ello, sería recomendable en futuros estudios, no solo estudiar cómo cambia la conectividad con respecto al sexo, sino con respecto al sexo a medida que la edad aumenta. En este estudio también faltan datos que permitan determinar el motivo de esta variación en covarianza estructural y sería interesante incluir información sobre vivencias, ambiente o genética de los participantes, a través de cuestionarios, para estudiar si hay influencia o aspectos relevantes relacionados con el ambiente o las experiencias comunes que puedan haber llevado a que la plasticidad cerebral se haya desarrollado de manera similar y que, por tanto, no se deba a una cuestión exclusivamente sexual.

#### 6. Referencias

Adenzato *et al.* (2017), Gender differences in cognitive Theory of Mind revealed by transcranial direct current stimulation of medial prefrontal cortex. *Scientific Reports*, 7 (41219).

Aimone, J.B., Deng, W. & Gage, F.H. (2015). Adult neurogenesis in the dentate gyrus. In *Space, Time and Memory in the Hippocampal Formation*. Springer Vienna, 409-429.

Alexander-Bloch, A., Raznahan, A., Bullmore, E. & Giedd, J. (2013). The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks. *Journal of neuroscience*, 33 (7), 2889-2899.

- Allen, L. H. (1994) Nutritional influences on linear growth, a general review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48 (1), 675-89.
- Alonso-Naclares, L., Gonzalez-Soriano, J., & Rodríguez, J.R. (2008). Gender differences in human cortical synaptic density. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105 (38), 14615–14619.
- Altmann, A., Tian, L., Henderson, V.W. & Greicius, M.D. (2014). Sex modifies the *APOE*-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 75 (4), 563-573.
- Archibaldo, D. (2003). Alzheimer's disease. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 42 (2), 13-22.
- Arriagada, P.V., Marzloff, K. & Hyman, B.T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 42 (1), 1681-1688.
- Beecher Scoville, W. & Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 20 (11).
- Bergfield, K.L., Hanson, K.D., Kewei, C., Teipel, S., Harald, H., Rapoport, S., Moeller, J.R. & Alexander, G. (2010). Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: Reproducible multivariate patterns in healthy aging. *NeuroImage*, 49 (2), 1750-1759.
- Braak H & Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82 (1), 239-59.
- Brauer, G.W. (1982), Size Sexual Dimorphism and Secular Trend: Indicators of Subclinical Malnutrition?, en R. L. Hall (ed.), *Sexual Dimorphism in Homo Sapiens*, Praeger, Nueva York, 245-259.
- Cahill, L. (2014). Fundamental sex difference in human brain architecture. *PNAS*, 111 (2) 577-578.

- Cameron, H.A. & McKay, R.D. (2001) Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol*, 435 (4), 406-417.
- Charness, G. & Gneezy, U. (2012). Strong Evidence for Gender Differences in Risk Taking. *Journal of Economic Behavior and Organization*, 83 (1), 50-58.
- Clement, K.D. & Connor, P.D. (1998) Tumors of the female reproductive organs. *Family medicine: principles and practice*. New York: Springer-Verlag, 916– 24.
- Declan, G.M. *et al.* (1996). Sex Differences in Human Brain Morphometry and Metabolism: An In Vivo Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography Study on the Effect of Aging. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7), 585-594.
- DeJoy, D. M. (1992). An examination of gender differences in traffic accident risk perception. *Accident Analysis and Prevention*, 24 (3), 237-246.
- Dennis, M (2009). Effect of puberty on body composition. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 16 (1), 10-15.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. (2013). American Psychiatric Association.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*. 427, 311–312.
- Else-Quest, N.M., Hyde, J.S. & Linn, M.C. (2010). Cross-national patterns of gender differences in mathematics: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 136 (1), 103-127.
- Ferrer, I., Blanco, R., Carulla, M., Condón, M., Alcántara, S., Oliva, M. & Planas, A. (1995). Factor de crecimiento transformante: inmunoreactividad alfa en el cerebro adulto en desarrollo. *Neurociencia*, 66 (1), 189 –199.

- 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), 344–360.
- Finucane, M., Slovic, P., Mertz, C.K., Flynn, J. & Satterfield, T.A. (2000). Gender, race and perceived risk: The 'white male' effect. *Health, Risk and Society*, 2 (2), 159-172.
- Flores, A. (2013). Resonancia magnética nuclear en Odontología. Revista de Actualización clínica Investiga. 38 (38).
- Flynn, J., Slovic, P. & Mertz, C.K. (1994). Gender, Race and Perception of Environmental Health Risks. *Risk Analysis*, 14 (6), 1101-1108.
- Fornazzari, L. (2003). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. *Chil Neuro-Psiquiat.* 41(2), 13-22.
- Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K., *et al.* (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54 (1) 10–15.
- Giedd, J.N *et al.* (1996) Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Development: Ages 4–18, *Cerebral Cortex*, 6 (4), 551–559.
- Goleman, D. (1996). *Inteligencia Emocional*. Barcelona, España: Editorial Kairós.
- Gonçalves Pereira, P.M. (2006). Quantitative volumetric analysis of the hippocampus, amygdala and entorhinal cortex: Normative database for the adult Portuguese population. *Revista de neurología*, 42 (12), 713-722.
- Grönberg, H. (2003). Prostate Cancer Epidemiology. *The lancet*, 361 (9360), 859-864.
- Guimarey, L.M *et al* (1996). La influencia ambiental en el crecimiento humano. *Ciencia hoy*. 5 (30), 41-47.
- Hausmann, M., Schoofs, D., Rosenthal, H.E. & Jordan, K. (2008). Interactive effects of sex hormones and gender stereotypes on cognitive sex



- differences, a psychobiosocial approach. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (3), 389-401.
- Hoffman, M., Gneezy, U. & List, J.A. (2011). Nurture affects gender differences in spatial abilities. *Proc Natl Acad Sci*, 108 (36), 14786-14788.
- Jäncke, L. (2018). Sex/gender differences in cognition, neurophysiology, and neuroanatomy. *Faculty Rev*, 7 (1).
- Joel, D. & Fausto-Sterling, A. (2016). Beyond Sex Differences: new approaches for thinking about variation in brain structure and function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 371 (1668).
- Khosla, S., Melton, L. J., & Riggs, B. L. (1999). Osteoporosis: gender differences and similarities. *Lupus*, 8 (5), 393–396.
- Kimura, D. (2000). *Sex and Cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Kukull, W.A. & Ganguli, M. (2000) Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin N Am* 18 (1), 923-949.
- Linn, M.C. & Petersen, A.C., (1985) Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child Dev*, 56 (1), 1479–1498.
- Mechelli, A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. & Price, C.J. (2005). Structural Covariance in the Human Cortex. *Journal of Neuroscience*, 25 (36), 8303-8310.
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J.F., Monchi, O., Ovidiu, L., Belleville, S. & Brambati, S.M. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *NeuroImage*, 63 (2), 754-759.
- Munoz, D.G. & Feldman, H. (2000). Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, 162 (1), 65-72.
- O'Brien. J. (2009), *Encyclopedia of gender and society*, Los Angeles, Estados Unidos, Thousand Oaks.

- OECD (2009), *Society at a Glance 2009: OECD Social Indicators*, OECD Publishing, Paris.
- Persson, J., Spreng, N., Turner G.R., Herlitz, A., Morell, A., Stening, E., Wahlund, L., Wikström, J. & Söderlund, H. (2014). Sex differences in volumen and structural covariance of the anterior and posterior hippocampus. *NeuroImage*, 99 (1), 215-225.
- Peters, M., Lehmann, W., Takahira, S., Takeuchi, Y. & Jordan, K. (2006). Mental Rotation test performance in four cross-cultural samples (n=3367): overall sex differences and the role of academic program in performance. *Cortex*, 42 (7), 1005-1014.
- Prince, V. (2008). Sex vs. Gender. *International Journal of Transgenderism*. 8 (4), 29-32.
- Podcasy, J.L. & Epperson, C.N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci*. 18 (4), 437-446.
- Rippon, G. (2019). *Gendered Brain: the new neuroscience that shatters the myth of the female brain*. London, United Kingdom: The Bodley Head Ltd.
- Rubin, M., Safdieh, J.E. (2008). *Netter: neuroanatomía esencial*. Nueva York, Estados Unidos, Elsevier Masson.
- Spigner, C. *et al.* (1993). Gender differences in Perception of risk Associated with Alcohol and Drug Use Among College Students. *Women and Health*, 20 (1), 87-97.
- Tan, A. *et al.* (2016). The human hippocampus is not sexually dimorphic: Meta-analysis of structural MRI volumes. *NeuroImage*, 124 (1), 350-366.
- Viña, J. & Lloret, A. (2010). Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimers Disease*, 20 (2), 527-533.
- Von Rebeur, A (2010). *La ciencia del color*. Buenos Aires: Siglo XXI editores.

Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., *et al.* (2007). Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 14 (1), 1-26.

Walpone, S. C. *et al.* (2012). The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *Public Health*, 12 (439).

Wang, D., Munoz, D.G. (1995) Qualitative and quantitative differences in senile plaque dystrophic neurites of Alzheimer's disease and normal aged brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 54 (1), 548-556.