

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

## **Dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo relacionado con la Enfermedad de Alzheimer**

Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de La Laguna

Curso Académico 2018-2019

Alumna: Mónica Rodríguez Hernández

Tutor: Niels Janssen

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>1. Marco teórico</b> .....	5
1.1 Dimorfismo sexual en general. ....	5
1.2 Dimorfismo sexual en el cerebro .....	6
1.3 Dimorfismo sexual en la covarianza estructural .....	11
1.4 Dimorfismo sexual en la Enfermedad de Alzheimer .....	12
1.5 Objetivo e hipótesis .....	14
<b>2. Metodología</b> .....	15
2.1 Participantes .....	15
2.2 Instrumentos .....	15
2.2.1 Resonancia Magnética .....	15
2.2.2 Freesurfer Versión 6.0 .....	16
2.2.3 MRICron .....	17
2.2.4 Software Estadístico R .....	17
<b>3. Resultados</b> .....	18
<b>4. Discusión</b> .....	19
<b>5. Bibliografía</b> .....	22
<b>6. Anexo 1</b> .....	27

## **RESUMEN**

Hoy en día la enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia en el mundo. Se han estudiado numerosos factores de riesgo de cara a prevenir, diagnosticar y tratar con eficacia esta enfermedad neurodegenerativa. A partir de los estudios sobre el dimorfismo sexual encontrados en múltiples áreas cerebrales, se realiza una búsqueda de información cuyo énfasis reside en el dimorfismo sexual de la covarianza estructural del hipocampo, para relacionarlo con la prevalencia sexual de la enfermedad de Alzheimer. La investigación parte de una muestra de 60 participantes, los cuales cuentan con resonancias magnéticas. Se obtienen datos de los programas FreeSurfer 6.0, mricron y se llevan a cabo análisis estadísticos mediante el programa R. Los resultados fueron significativos, encontrando dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo en el grupo de las mujeres.

Palabras clave: hipocampo, dimorfismo, Enfermedad de Alzheimer, imagen por resonancia magnética y covarianza.

## **ABSTRACT**

Nowadays Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in the world. Throughout the years many risk factors have been studied in order to prevent, diagnose and treat that neurodegenerative disease efficiently. Taking into account sexual dimorphism and his presence in many brain areas, we make a search for relevant information focusing in the sexual dimorphism of the structural covariance of the hippocampus in order to study sexual prevalence of the Alzheimer's disease. The research includes a sample of 60 participants and all of them with their respective magnetic resonances. Data collection was made by Freesurfer 6.0 and mricron programmes and we used R program to do the statistical analysis. As a result, we found sexual dimorphism in the structural covariance of the hippocampus in the women's group.

**Keywords:** hippocampus, dimorphism, Alzheimer disease, magnetic resonance imaging and covariance

## **1. Marco teórico:**

### **1.1 Dimorfismo sexual en general:**

El claro dimorfismo sexual a nivel corporal ha animado a numerosos científicos a centrar sus investigaciones en encontrar un posible dimorfismo a nivel cerebral, encontrando mayoritariamente dimorfismo sexual en múltiples procesos cognitivos, se ha encontrado que los varones son mejores en habilidades motoras y espaciales, mientras que las mujeres son mejores en habilidades sociales y memoria. El presente estudio se centra en cómo puede afectar este dimorfismo sexual cerebral a la prevalencia en un sexo más que en otro la Enfermedad de Alzheimer (EA), conocida mundialmente por la importante afectación que produce. Para ello, se hará uso de la Resonancia Magnética (RM), para realizar una comparación de propiedades específicas de los cerebros de ambos sexos. En concreto, se llevará a cabo una comparación entre la covarianza estructural del hipocampo con el resto de áreas del cerebro entre hombres y mujeres.

El dimorfismo sexual (del griego *dimorphos*, «que tiene dos formas»), está presente en la mayoría de especies, ya sea en mayor o en menor medida. Se define como variaciones en la fisonomía externa, tamaño, coloración o forma física en machos y hembras. En el embrión y feto, se espera que el dimorfismo de los cromosomas sexuales determine el dimorfismo de las gónadas. A su vez, este dimorfismo en las gónadas, va acompañado por un dimorfismo de la anatomía sexual (Money & Ehrardt, 1982).

Sin embargo, no es hasta en la pubertad cuando comienzan a ser visibles estas diferencias, periodo en el cual tiene lugar el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (por ejemplo, vello facial, cambio de voz y ensanchamiento de los hombros

en varones; crecimiento del pecho o ensanchamiento de las caderas en mujeres). Este proceso de transformación física se debe a la acción de mecanismos neuronales, iniciados con la actividad de la región hipotalámica, la cual envía señales a la hipófisis o glándula pituitaria para que esta comience a segregar grandes cantidades de hormonas gonadotróficas. Una vez llegan estas hormonas a las distintas regiones del cuerpo, comienzan a estimular las gónadas sexuales (ovarios en mujeres y testículos en varones), que segregan hormonas sexuales, que más tarde desarrollarán las características físicas visibles que diferencian ambos sexos Palacios, Marchesi & Coll (1990).

### **1.1 Dimorfismo sexual en el cerebro:**

En los últimos 30 años, los grandes avances en la tecnología han permitido el conocimiento profundo y detallado de la neuroanatomía. En concreto, la introducción de técnicas especializadas en la formación de imágenes: resonancia magnética (RMI), tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de rayos X (TC). Estas han hecho posible el estudio del dimorfismo sexual a nivel cerebral. A continuación, se detallan algunos estudios destacados sobre el tema en cuestión:

Allen, Bruss & Damasio (2005) encontraron que para ambos sexos, el lóbulo frontal supone aproximadamente el 38 % de los hemisferios (con una variación entre el 36 y el 43 %); el lóbulo temporal, el 22 % (con una variación entre el 19 y el 24 %); el lóbulo parietal el 25 % (con una oscilación entre el 21 y el 28 %), y el lóbulo occipital el 9 % (con una oscilación entre el 7 y el 12 %). En cuanto a la cantidad de sustancia gris y blanca, las mujeres tenían una proporción media de materia gris a materia blanca de 1.35, mientras que en los varones era de 1.26. Esta proporción en las mujeres puede deberse a

la menor cantidad de sustancia blanca respecto a la sustancia gris. A nivel global, el varón presentaba un promedio de un 9.3% más de sustancia gris que las mujeres, y el porcentaje de sustancia blanca era casi dos veces mayor. Estas diferencias no indicaban diferencias en el volumen general de ambos cerebros, ya que ambos sexos por lo general, presentaban un hemisferio derecho mayor al izquierdo.

Las investigaciones han tratado de explicar desde la asimetría cerebral exclusiva en humanos (Levy, 1977) hasta centrarse en qué grado se produce una lateralización de funciones en ambos sexos. Más tarde, se encontró que los hombres presentan un patrón de menor lateralización funcional respecto al de la mujer (McGlone, 1980). Una segunda autora destaca una idea importante, que las diferencias sexuales se caracterizan por tener una organización intrahemisférica diferente en ambos sexos, más que una bilaterización total de las funciones cognitivas en mujeres (Kimura & Harshman, 1984).

Por su parte, (Chiarello, 2004) publicó un estudio en el que había encontrado que las personas con una fuerte asimetría funcional presentaban también una asimetría anatómica de mayor magnitud.

En resumen, cada hemisferio puede verse influenciado por ciertos factores, ya sean biológicos o educativos, los cuales pueden incrementar o disminuir en alguna medida las asimetrías cerebrales (Véase Figura 1). Sin embargo, se trata de una característica que varía en cada sujeto, por lo general.

	VARONES	MUJERES
ANATOMÍA CEREBRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En general su cerebro es más asimétrico.</li> <li>• Tienen un mayor desarrollo del plano temporal izquierdo.</li> <li>• Presentan retraso en el desarrollo anatómico del hemisferio izquierdo.</li> <li>• El cuerpo caloso en la edad adulta disminuye de tamaño.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En general su cerebro es más simétrico.</li> <li>• Tienen mayor simetría en el plano temporal.</li> <li>• Tienen el cuerpo caloso más desarrollado.</li> <li>• El cuerpo caloso puede incrementar su tamaño con el transcurso del tiempo.</li> </ul>
LATERALIDAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor número de zurdos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor número de zurdas.</li> <li>• Mayor frecuencia de lateralidad cruzada.</li> </ul>
FUNCIONES COGNITIVAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más localizadas sobre áreas específicas de cada hemisferio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más distribuidas en cada hemisferio.</li> <li>• Mayor distribución bihemisférica de funciones.</li> </ul>

Figura 1: Asimetrías cerebrales del hombre y la mujer. Fuente: (Portellano, 2005).

En el hipocampo de igual manera se ha estudiado el dimorfismo sexual, este se asienta en una localización única en el lóbulo temporal medial, junto a la corteza entorrinal, corteza perirrinal y corteza hipocampal (Véase Figura 2). Además, posee un papel fundamental en los procesos de almacenamiento y consolidación de nueva información, así como de los de recuperación de la misma.

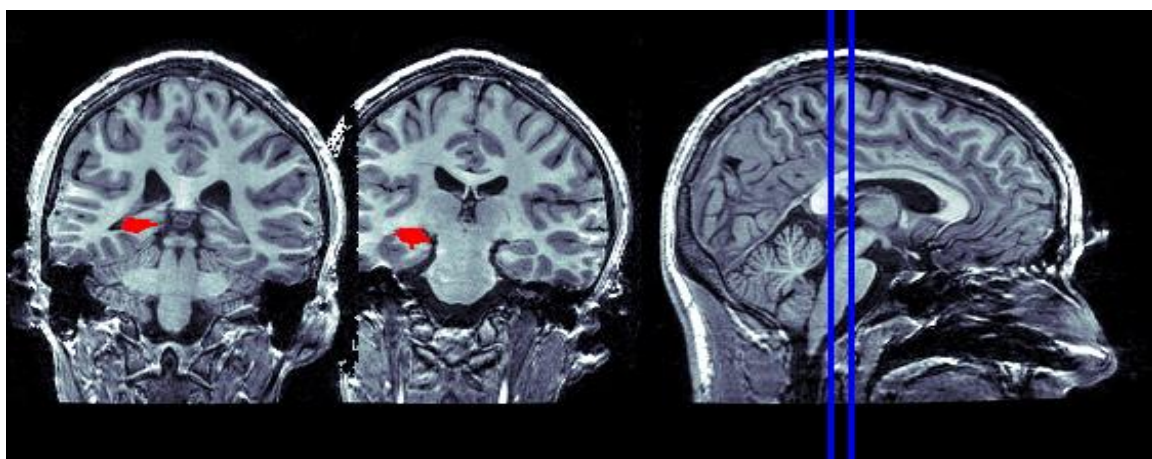


Figura 2: Hipocampo en visión coronal (izquierda) y visión sagital (derecha) del cerebro. Fuente: mricron.



La memoria a su vez posee un sistema a corto plazo y otro a largo plazo, dentro de este, el hipocampo tiene su papel principal en la memoria episódica. Consta además de las siguientes categorías, observables en la Figura 3:

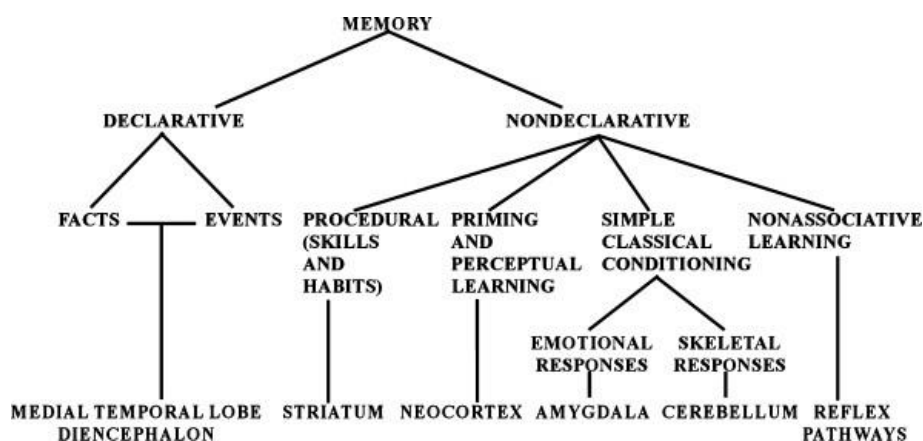


Figura 3: Sistema de memoria. Fuente: (Squire, 2004).

En un principio se pensaba que las tareas de aprendizaje y memoria dependían específicamente de esta estructura (Izquierdo & Medina, 1997). Hoy en día se sabe que se trata de un almacén transitorio de información, hasta que se transfiere a un depósito a largo plazo, en la corteza cerebral fundamentalmente (Insausti & Muñoz, 2001).

Giedd, Castellanos, Rajapakse, Vaituzis, & Rapoport (1997) investigaron acerca del dimorfismo sexual durante el desarrollo del cerebro humano. Para ello utilizaron RMI en una muestra de 121 niños y adolescentes sanos, encontrando entre otros resultados, que el volumen del hipocampo es mayor en niñas que en niños, siendo a su vez más simétrico en ambos hemisferios, mientras que para ellos el hipocampo derecho tenía un volumen ligeramente superior que el hipocampo izquierdo.

Tan, Ma, Vira, Marwha, & Eliot (2016) llevaron a cabo el primer meta análisis del volumen del hipocampo basados en 76 estudios con MRI publicados, todos con participantes sanos y de amplio rango de edad. Su motivación principal fue la atrofia

hipocampal encontrada en diversas enfermedades psiquiátricas y de mayor prevalencia en mujeres. Partieron de que las diferencias en los procesos de memoria y habilidades espaciales, sugieren diferencias en las funciones y estructuras del hipocampo. Encontraron resultados interesantes, los hombres de todas las edades presentaban mayor volumen del hipocampo que las mujeres, pero esto se debe al volumen total del cerebro más que al volumen intracraneal, por lo que no consideraron que existe dimorfismo en el hipocampo, quedando rechazada la idea tradicional de que la mujer posee un hipocampo desproporcionalmente mayor respecto al hombre.

Sin embargo, un reciente estudio con roedores indica que a pesar de que el volumen de la estructura en sí no pueda ser indicativo de dimorfismo, sí existen diferencias a nivel cognitivo e incluso existe una diferenciación en cuanto a la neurogénesis en el hipocampo (Yagi & Galea, 2019).

Se ha utilizado otro tipo de técnicas para continuar el estudio del dimorfismo sexual como la adquisición de imágenes por tensor de difusión (DTI). Ingahlakar et al. (2014) utilizan este instrumento para estudiar las conexiones de los axones de materia blanca en diferentes áreas. El estudio se llevó a cabo con una muestra de 949 jóvenes de entre 8-22 años para defender que las diferencias residen en las conexiones que se establecen durante el desarrollo. Encontraron 3 grandes diferencias sexuales. En primer lugar, los niños establecían mayores conexiones intrahemisféricas y las niñas mayores conexiones interhemisféricas. En segundo lugar, los cerebros masculinos facilitan conexiones entre la percepción y acción coordinada, mientras que los cerebros femeninos están diseñados para facilitar la comunicación entre los procesos analíticos e intuitivos. En tercer lugar, encontraron diferencias en algunos procesos cognitivos, siendo los varones mejores en habilidades motoras y espaciales, mientras que las mujeres eran mejores en habilidades

sociales y memoria. Este es uno de los grandes estudios sobre dimorfismo sexual en el cerebro, en el que se encuentran claras diferencias significativas.

### **1.2 Dimorfismo sexual en la covarianza estructural:**

Los instrumentos mencionados anteriormente también se han utilizado para el estudio del conjunto de conectomas o conexiones neuronales entre varias áreas cerebrales, es decir, se estudia cada vez con mayor frecuencia la covarianza estructural entre diferentes áreas. Esto permite conocer la variabilidad existente entre ellas, que podrían explicar las diferencias en habilidades cognitivas o incluso en enfermedades neurodegenerativas.

Persson et al. (2014) utilizaron DTI para medir la covarianza del volumen del hipocampo con el resto de áreas del cerebro en jóvenes, considerando de manera independiente, la parte anterior y posterior del hipocampo. Encontraron que la covarianza que tiene el hipocampo anterior y posterior con el resto del cerebro difiere en ambos sexos. Esto podría deberse a dos causas, la primera, es que los hombres tienen una covarianza similar en la parte anterior y posterior, y la segunda, que las mujeres covarían más con la parte anterior.

Por otro lado, Mechelli, Friston, Frackowiak & Price (2005) estudiaron la covarianza estructural mediante RM con 172 sujetos, de los cuales se extrajo la densidad de la materia gris de 12 regiones de la corteza. Los resultados fueron prometedores, demostraron por primera vez que la densidad de materia gris de diferentes regiones de la corteza cerebral humana covaría positiva y negativamente con la salud de los individuos. Algunas regiones expresaban patrones de covarianza que eran relativamente simétricas a la fisura interhemisférica, otras regiones mostraban patrones asimétricos en varianza regional. Por

último, los patrones de covarianza son notablemente coherentes en hombres y mujeres, con una excepción en la amígdala izquierda. Este estudio establece que la densidad de diferentes regiones corticales va en función del interior de cada individuo y que las variaciones podrían deberse a factores genéticos, ambientales y quizás por comportamientos individuales.

### **1.3 Dimorfismo sexual en la Enfermedad de Alzheimer:**

Las diferencias sexuales a nivel anatómico y cognitivo mencionadas anteriormente, despiertan interés por estudiar en qué medida podrían influenciar en la presencia de padecer enfermedades neurodegenerativas.

Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013), sugiere que las enfermedades neurológicas afectan ya a unos mil millones de personas, siendo las de mayor prevalencia la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y la Esclerosis Múltiple. En menor medida la epilepsia, accidentes cerebrovasculares, cefaleas, infecciones neurológicas, traumatismos craneoencefálicos e infecciones neurológicas. En su conjunto, causan como consecuencia la muerte de unos 6,8 millones de personas en el mundo, ya que se estima que en la actualidad hay 35.6 millones de personas con demencia en el mundo, que se habrá casi duplicado para el 2030 y más que triplicado para 2050. En cuanto a los costes económicos que estas enfermedades neurológicas suponen, en Europa superan desde 2004 los 139.000 millones de euros anuales, debido a la gran dependencia por parte de la persona afectada.

La Enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa por excelencia, siendo una patología asociada a la edad, que se presenta en la mayoría de casos en personas de más de 60 años. A partir de los 65 años, un 1% de personas es

diagnosticada con esta enfermedad, mientras que, a partir de los 85 años, su diagnóstico se produce en un 50% de los casos (Lezak & Lezak, 2004).

Los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2015) muestran que en 2013 hubo 12.775 casos de defunción por EA, de los cuales 3.846 fueron hombres y 8.932 fueron mujeres, esto indica que la prevalencia de EA en mujeres supera el 65% de los casos diagnosticados. A continuación, se presenta una gráfica con la prevalencia de EA en España por cada 1000 personas según datos recogidos:



*Fuente: Instituto Nacional de Estadística*

Se trata de una enfermedad que ha sido y está siendo actualmente muy estudiada, ya sea para encontrar un tratamiento eficaz, determinar su epidemiología y lo más importante: detectarla a tiempo e impedir su avance. Comienza de manera insidiosa, es decir, difícil de percibir, pero progresiva, llegando a causar una dependencia total por parte de la persona afectada en fases avanzadas. Entre todos los déficits que produce, los más frecuentes y objetivables son dificultades en el habla (afasia), desorientación en lugares conocidos, alteraciones conductuales, apraxias y la más afectada: pérdidas de memoria. A parte de la edad o el sexo, otros numerosos factores han sido estudiados para detectar esta enfermedad lo antes posible como son la educación, el control de los factores riesgo

vascular, la promoción de estilos de vida saludable, algunos tratamientos farmacológicos, la reserva cognitiva o incluso la menopausia de las mujeres (Bermejo-Pareja, Llamas-Velasco, & Villarejo-Galende, 2016). Esto supone que al tener evidencias de que tantos factores influyen, su diagnóstico sea más difícil. En estadio preclínico es posible gracias a la medición de biomarcadores, que van a detectar los distintos momentos fisiopatológicos de la enfermedad (Design, 2015) y los nuevos criterios de diagnóstico (NIA-ADRDA) permiten un diagnóstico en grado posible, probable y definitivo de esta enfermedad (McKhann et al., 2011). Se han realizado descubrimientos importantes, sin embargo, parece que su diagnóstico certero y su tratamiento eficaz son tareas arduas.

#### **1.4 Objetivo e hipótesis:**

A raíz de los estudios encontrados que indican dimorfismo sexual en la covarianza estructural y del interés que despierta conocer la prevalencia de una enfermedad neurodegenerativa como EA en un sexo más que en otro, se lleva a cabo el siguiente estudio con RM para medir la covarianza estructural de ambos hipocampos. Para ello, se generan dos hipótesis de trabajo:

- Primera hipótesis: Entre individuos del mismo sexo, no hay diferencias significativas en las correlaciones que presenta el hipocampo izquierdo con el resto de área del hemisferio izquierdo, frente a las correlaciones del hipocampo derecho con el resto de áreas del hemisferio derecho.
- Segunda hipótesis: no hay diferencias sexuales significativas en la covarianza estructural del hipocampo.

## 2. Metodología:

### 2.1 Participantes:

Este estudio fue llevado a cabo a través de una muestra proporcionada por el profesor Niels Janssen, la cual estaba conformada por 60 personas que contaban con MRI. A continuación, se clarifica mediante una tabla:

Tabla 1  
*Participantes del estudio*

<b>Sexo</b>	<b>Número</b>	<b>Edad promedio</b>
<b>Hombre</b>	30	29
<b>Mujer</b>	30	27.3

### 2.2 Instrumentos:

Los materiales utilizados tanto para la recogida de los datos como para el análisis de los mismos, se detallan a continuación:

#### 2.2.1 *Resonancia Magnética*

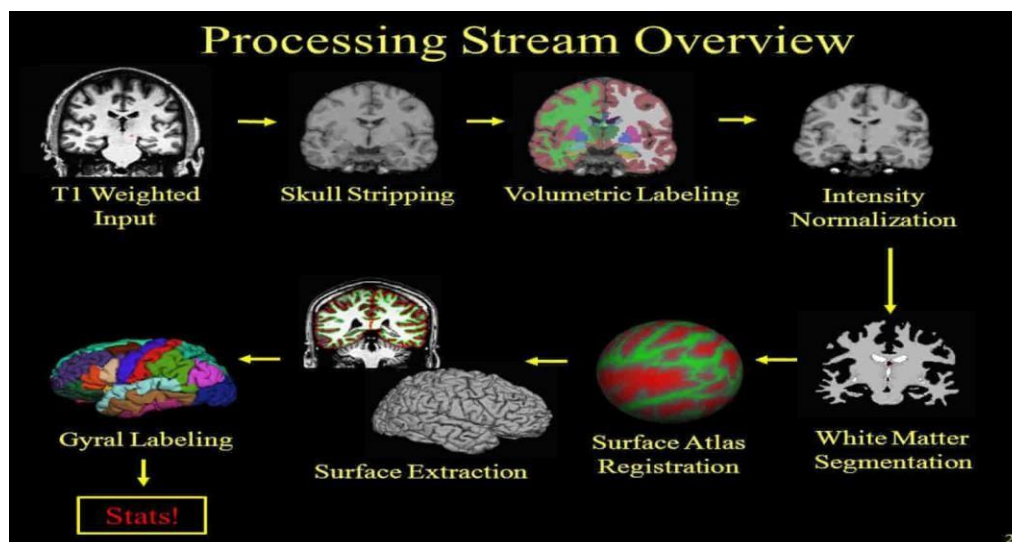
La técnica se fundamenta en la medida del oxígeno en sangre en las áreas más activas del cerebro, generando imágenes cromáticas de alta resolución que reflejan el aumento en el flujo de oxígeno en sangre en aquellas zonas más activas del cerebro (Portellano, 2005). Esto da lugar a variaciones en la intensidad de la señal, es decir, cambios en la imagen. Este instrumento fue utilizado por tratarse de una técnica no invasiva que permite ofrecer una imagen del interior sin provocar la rotura de la estructura, cuyos elementos de volumen o vóxeles, un tipo de información tridimensional, permiten distinguir los

distintos tipos de tejido en diferentes niveles de color gris. Además, se tomaron imágenes ponderadas de T1, debido a que poseen mejor orientación.

### 2.2.2 *Freesurfer versión 6.0*

Este programa contiene un paquete de herramientas para analizar los datos de RMI y así obtener un conjunto de algoritmos que permiten cuantificar funciones, conexiones y propiedades de las estructuras cerebrales (Fischl, 2012).

Entre los procesos más destacados de este programa, como la reconstrucción de la superficie cortical, la estimación del espesor cortical, el procesamiento longitudinal o el etiquetado de las distintas regiones cerebrales, se destaca por el beneficio que ofrece para este estudio, la segmentación de la sustancia blanca y gris en RMI (Véase Figura 4). Esta se obtiene a raíz de estimar la cantidad de vóxeles que posee la sustancia blanca y la sustancia gris y delimitando así ambas zonas.



*Figura 4:* Perspectiva general del circuito de procesamiento.

*Fuente:* Grossner, E. C., Bernier, R. A., Brenner, E. K., Chiou, K. S., & Hillary, F. G. (2018)



### 2.2.3 *MRICron*

Este instrumento es visor de imágenes de formato NIfTI multiplataforma, que permite cargar imágenes de múltiples capas, para así generar presentaciones y dibujos de volúmenes. Disponible en: <https://www.nitrc.org/projects/mricron>

A través de los paquetes de datos obtenidos de Freesurfer versión 6.0, se utilizó este programa para observar la ubicación, tamaño y grosor del área hipocampal de los 60 sujetos desde los diferentes planos anatómicos.

### 2.2.4 *Software Estadístico R:*

Este software libre fue utilizado para la parte del análisis estadístico, así como la obtención de gráficos con la librería circlize, mediante el uso de distintos comandos. Se encuentra disponible para los sistemas operativos de Windows, OsX y Linux (Verzani, 2011).

A raíz de los datos volumétricos de cuarenta y dos áreas cerebrales obtenidas por separado de ambos hemisferios mediante el programa Freesurfer, y añadiendo los datos demográficos de los que se disponía (sexo y edad), se llevó a cabo una limpieza y remodelación de los mismos mediante el programa interfaz de R; Rstudio. En primer lugar, se leyeron los archivos de los volúmenes de las áreas subcorticales, de esta manera, se pudo trabajar de forma sencilla con los datos más relevantes para este estudio: la covarianza estructural del hipocampo en cada hemisferio como variable dependiente, y el sexo como variable independiente.

Posteriormente, se separaron los datos volumétricos por sexos, para hallar en cada grupo

las correlaciones entre el hipocampo izquierdo y el resto de áreas del hemisferio izquierdo y, por otro lado, hallar las correlaciones entre el hipocampo derecho y el resto de áreas del hemisferio derecho.

Una vez halladas las cuatro correlaciones, 2 por cada grupo de sexo, se llevó a cabo una primera prueba t. En este análisis se contrastó las correlaciones obtenidas en cada hemisferio de cada sexo, con la finalidad de verificar en cada grupo, que estas correlaciones son similares en ambos hemisferios.

Por último, se realizó una segunda prueba t, esta vez, comparando ambos grupos en base a las covarianzas estructurales del hipocampo de cada hemisferio, para comprobar si había diferencias.

### **3. Resultados:**

En primer lugar, se obtuvieron las medias de las correlaciones en las que las mujeres obtuvieron una puntuación de 0.26 en el hemisferio izquierdo y 0.32 en el hemisferio derecho. En cuanto al grupo de los varones, obtuvieron una media de correlaciones de 0.13 en el hemisferio izquierdo y 0.19 en el hemisferio derecho.

Ahora bien, la primera prueba t realizada en el grupo de los varones, se encontró una  $t(81) = -1.3548$ ,  $p > 0.05$ . Por otro lado, en el grupo de las mujeres, se encontró una  $t(81) = -1.5224$ ,  $p > 0.05$ .

En la segunda prueba t realizada, se obtuvo una  $t(81) = -2.806$ ,  $p < 0.05$  cuando se comparó la covarianza del hipocampo en los hemisferios derechos de ambos sexos y una puntuación  $t(81) = -3.0096$ ,  $p < 0.05$ , cuando se comparó la covarianza del hipocampo en los hemisferios izquierdos de ambos sexos. Para su mejor visualización, se presenta

una tabla (Véase Tabla 2) y un gráfico obtenido del paquete “Circlize” de R, que representa las correlaciones más significativas del hipocampo (Véase Figura 5 en Anexo 1).

Tabla 2

*Resultados obtenidos en el segundo análisis*

<b>Variable</b>	<b>df</b>	<b>t-value</b>	<b>p-value</b>
<b>(hip_male_rh, hip_female_rh)</b>	81.526	-3.0096	0.00348
<b>(hip_male_lh, hip_female_lh)</b>	81.689	-2.806	0.006269

#### **4. Discusión:**

El estudio se centró en comprobar si existe dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo. Para conseguir este objetivo, se llevó a cabo una investigación con un total de 60 participantes sanos, de los cuales 30 eran mujeres y 30 eran varones, con edades comprendidas entre los 19 y 60 años.

Tras haber dividido a los participantes por sexo, se comprobaron dos hipótesis mediante cuatro pruebas t. Las dos primeras se utilizaron para comprobar la autenticidad de los datos recogidos, es decir, comprobar que no hay diferencias entre las correlaciones que realiza el hipocampo izquierdo y derecho. Los análisis resultaron no significativos para ambos grupos, quedando aceptada la hipótesis, es decir, no hay diferencias entre las correlaciones del hipocampo izquierdo y derecho.

A continuación, se realizó un segundo análisis para comprobar si existía dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo. Cuando se comparó la covarianza estructural del hipocampo en ambos hemisferios, quedaron rechazadas las hipótesis, lo

que sugiere que sí hay dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo. Por otro lado, se encontraron medias superiores de correlaciones en las mujeres respecto a las obtenidas por los varones. Asimismo, se encontró que la media de las correlaciones obtenidas era superior en el grupo de las mujeres que en el de los varones.

Estudiar el dimorfismo del hipocampo se ha realizado desde numerosas perspectivas. El más reciente indica que esta estructura no es dimórfica (Tan et al., 2016), por lo que el primer análisis trataba de encontrar la igualdad de volumen en cada grupo, más que la comparación de los mismos. A esta ausencia de dimorfismo en el volumen hipocampal, habría que añadir la existencia de dimorfismo sexual en la cognición (Yagi & Galea, 2019), que a pesar de que este estudio no se centra exclusivamente en el hipocampo, despierta el interés por encontrar el lugar en el que residen las diferencias desde una perspectiva anatómica.

Se han utilizado múltiples técnicas (DTI, RMI, TAC o SPECT) para encontrar estas diferencias, ya sea de cara a conocer si son innatas o adquiridas (Giedd et al., 1997), si es por el volumen de las mismas (Persson et al., 2014) o bien si es por el conectoma en sí (Ingahlalikar et al., 2014). Este último no sólo obtuvo resultados interesantes, sino que demostró la importancia del estudio del conectoma de cara a definir las redes neurocognitivas, despertando un gran interés por ir más allá y estudiar la covarianza estructural.

Concretamente los resultados obtenidos en este estudio sugieren dimorfismo sexual en la covarianza estructural del hipocampo de cada hemisferio, dicho esto, podría ser que el hecho que las mujeres posean mayores medias en covarianza estructural del hipocampo, tengan mayor cantidad de conexiones del sistema de memoria. Si la covarianza estructural es vista como cantidad de conexiones entre varias áreas y se

traduce a funciones cognitivas, se podría pensar que cuanto mayor sea el volumen de conexiones o mayor sea la covarianza, más reforzado se verá este sistema neuronal, es decir, la persona tendría una mejor habilidad cognitiva. En términos de procesos neurodegenerativos, ya sea de envejecimiento normal o patológico, se conoce que la pérdida de sistemas neuronales correlaciona positivamente con la afectación de una habilidad cognitiva.

A raíz de la alta implicación del hipocampo con el sistema de memoria y este con EA, podría utilizarse el estudio de la covarianza estructural para explicar parte de la preferencia sexual de una enfermedad tan insidiosa como lo es EA a la hora de manifestarse. Sin embargo, esta enfermedad parece verse influenciada por numerosos factores de riesgo que hacen más difícil su diagnóstico (Bermejo-Pareja et al., 2016).

Se cree que el sexo y la edad son los más importantes (OMS, 2013), (INE, 2015) y el precursor que motiva a estudiar este tipo de enfermedades neurodegenerativas es el incremento de las demencias a nivel mundial en un doble en los próximos 10 años y en un triple en los próximos 30 años, acompañadas del creciente aumento de la esperanza de vida.

Cuando se piensa en el origen de la atrofia neuronal que se produce en EA, se piensa en enlentecimiento o degeneración que puede originarse en un lugar y afectar al resto de áreas de su covarianza estructural. Sin embargo, este estudio cuenta con limitaciones a la hora de profundizar en ideas de este estilo, pero podría verse beneficiado si se conociera la implicación que posee el hipocampo en la atrofia neuronal de esta enfermedad, para asociarlo más tarde con la afectación de la covarianza estructural conforme a la edad y el sexo. Incluso se podría contar con participantes diagnosticados en diferentes estadios de EA para, mediante el uso de RM y técnicas asociadas, estudiar

la evolución de la afectación cerebral en ambos sexos.

El lector ha podido apreciar una descripción general del dimorfismo sexual y más concretamente del dimorfismo sexual en el hipocampo, seguido de un análisis en el que se encontraron diferencias significativas en la covarianza estructural del hipocampo y esto se ha relacionado con una hipotética explicación de la prevalencia de EA en un sexo más que en otro.

## 5. Bibliografía:

- Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005). Estructura del cerebro humano. *Investigación y Ciencia*, 340, 68-75.
- Bermejo-Pareja, F., Llamas-Velasco, S., & Villarejo-Galende, A. (2016). Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. *Revista Clínica Española*, 216(9), 495–503. <https://doi.org/10.1016/J.RCE.2016.05.010>
- Chiarello, C. Kacinik, N. Manowitz, B. Otto, R. & Leonard, C. (2004). *Cerebral asymmetries for language: evidence for structural behavioral correlations*. *Neuropsychology*, 18(2), 219-220.
- Design, G. (2015). Evolución histórica. *Psicogeriatría*, 5(1), 2015. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892001000800001>
- Fischl, F. B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62, 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., & Rapoport, J. L. (1997). Sexual dimorphism of the developing human brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(8), 1185–1201. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(97\)00158-9](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(97)00158-9)
- Grossner, E. C., Bernier, R. A., Brenner, E. K., Chiou, K. S., & Hillary, F. G. (2018). Prefrontal gray matter volume predicts metacognitive accuracy following traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 32(4), 484.
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., ... Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human

brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823–828.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1316909110>

Insausti, R., & Muñoz, M. (2001). Cortical projections of the non-entorhinal hippocampal formation in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*).

*European Journal of Neuroscience*, 14(3), 435–451.

<https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01662.x>

Instituto Nacional de Estadística. (2015). Defunciones según Causa de Muerte. Año 2013. Resultados básicos.

Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Memory Formation: The Sequence of Biochemical Events in the Hippocampus and Its Connection to Activity in Other Brain Structures. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68(3), 285–316.

<https://doi.org/10.1006/NLME.1997.3799>

Kimura, D., & Harshman, R. A. (1984). Sex Differences in Brain Organization for Verbal and Non-Verbal Functions (pp. 423–441).

[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64452-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64452-0)

Levy, J. (1977). A reply to Hudson regarding the Levy-Nagylaki model for the genetics

of handedness. *Neuropsychologia*, 15(1), 187–190.

[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(77\)90130-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(77)90130-0)

Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford

University Press. Retrieved from

<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3>

[&dq=\(LEZAK+ET+AL+2004+buscar+bien+Lezak,+MD.+%3B+Howieson,+D.+B.+y+Loring,+D.+W.+\(2004\):+Neuropsychological+Assessment+\(4<sup>a</sup>+ed\).+Oxford+](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA3&dq=(LEZAK+ET+AL+2004+buscar+bien+Lezak,+MD.+%3B+Howieson,+D.+B.+y+Loring,+D.+W.+(2004):+Neuropsychological+Assessment+(4<sup>a</sup>+ed).+Oxford+)



[University+Press,+Nueva+York.+\).&ots=q6ZnWUSh9L&sig=TwWH8CF-  
mIU3xf9h2v\\_JQy3Zp4Q#v=onepage&q&f=false](https://doi.org/10.1017/S0140525X00004398)

McGlone, J. (1980). Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey.

*Behavioral and Brain Sciences*, 3(02), 215.

<https://doi.org/10.1017/S0140525X00004398>

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas,

C. H., ... & Mohs, R. C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's

disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's

disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

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.

Money, J., & Ehrhardt, A. A. (1982). *Desarrollo de la sexualidad humana:*

*diferenciación y dimorfismo de la identidad de género desde de la concepción*

*hasta la madurez*. Ediciones Morata.

NITRC: MRICron: Tool/Resource Info. (2019). Retrieved June 3, 2019, from

<https://www.nitrc.org/projects/mricron>

OMS, Los trastornos neurológicos afectan a millones de personas en todo el

mundo: informe de la OMS (2013). *WHO*. Retrieved from

<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/es/>

Palacios, J; Marchesi, A y Coll, C. (1992): *Desarrollo psicológico y educación*, I.

Psicología Evolutiva. Madrid. Alianza.

Persson, J., Spreng, R. N., Turner, G., Herlitz, A., Morell, A., Stening, E., ... Söderlund,

H. (2014). Sex differences in volume and structural covariance of the anterior and posterior hippocampus. *NeuroImage*, 99, 215–225.

<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.05.038>

Portellano JA. (2005). *Introducción a la Neuropsicología*.

Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177.

<https://doi.org/10.1016/J.NLM.2004.06.005>

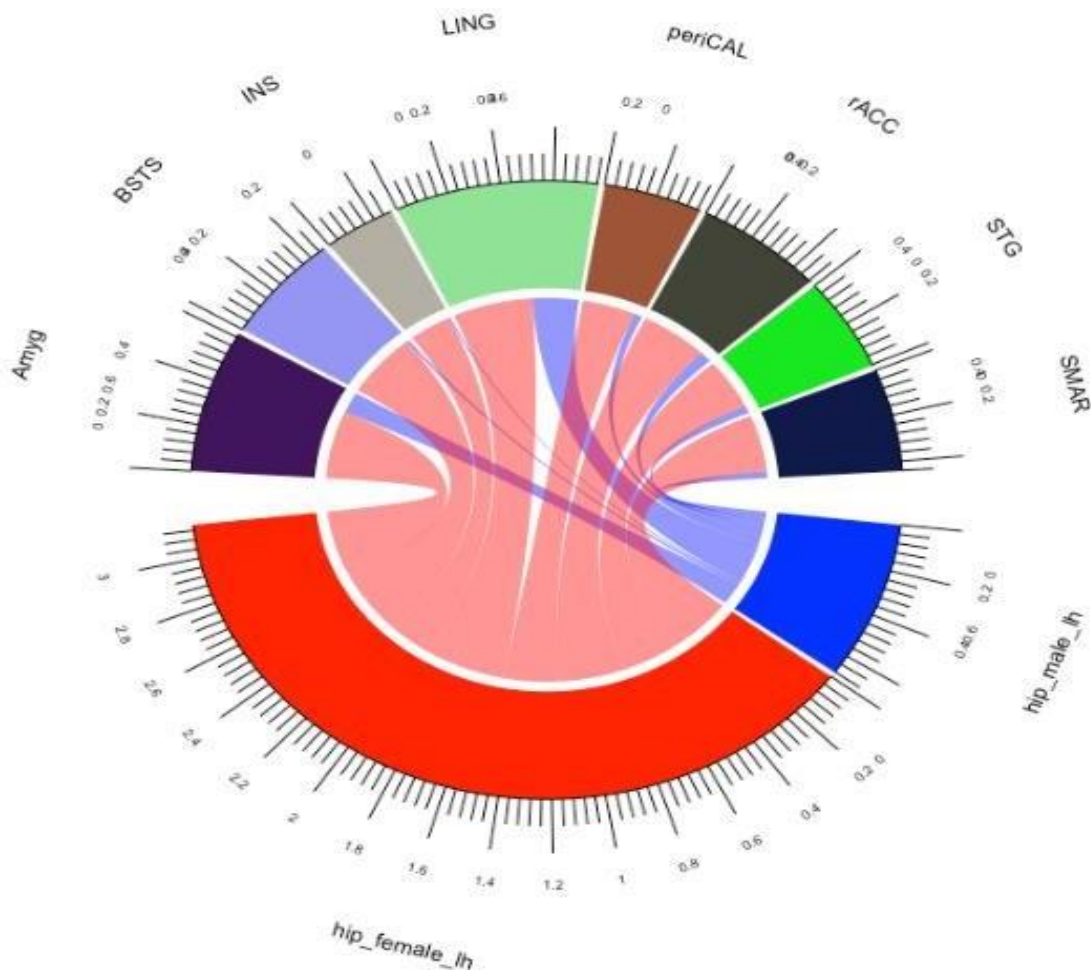
Tan, A., Ma, W., Vira, A., Marwha, D., & Eliot, L. (2016). The human hippocampus is not sexually-dimorphic: Meta-analysis of structural MRI volumes. *NeuroImage*, 124, 350–366. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.050>

Yagi, S., & Galea, L. A. M. (2019). Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 200–213.

<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0208-4>

Verzani, J. (2011). *Getting started with RStudio*. " O'Reilly Media, Inc."

**Anexo 1:**



*Figura 5:* Diferencias en la covarianza estructural entre el hombre y la mujer en el hemisferio izquierdo. Sólo se muestran diferencias mayores a 0.2.