

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE PSICOLOGÍA

“Dimorfismo Sexual en el Área de Broca”

Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna
Curso académico 2018-19

Laura Mesa Suárez
Sara Yurda Hernández
Tutor: Niels Janssen

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
Dimorfismo sexual y cerebro.....	2
Dimorfismo sexual y enfermedades neurodegenerativas.....	2
Dimorfismo sexual y capacidades cognitivas.....	5
Dimorfismo sexual y área de Broca.....	7
METODOLOGÍA.....	12
Participantes.....	12
Instrumentos.....	13
Diseño.....	16
Análisis.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	17
REFERENCIAS.....	20

RESUMEN

El dimorfismo sexual en el cerebro es un tema clásico y de continuo interés. En nuestro trabajo nos vamos a centrar en un área en concreto: el área de Broca, localizada en las áreas de Brodmann 44 y 45 y que tiene, como función principal, la producción del lenguaje. Mediante el uso de un instrumento pionero en la resolución de imágenes radiológicas, la resonancia magnética, nuestro objetivo es averiguar si existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres. Contando con una base de datos de 60 sujetos, y con el programa RStudio, hemos realizado tres análisis que nos han llevado, como resultado, a aprobar nuestra hipótesis: no existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres.

PALABRAS CLAVE: Dimorfismo Sexual, Área de Broca, Resonancia Magnética.

ABSTRACT

The sexual dimorphism in the brain is a classic theme and of continuous interest. In our work, we are going to focus on a specific area: Broca's area, located in the areas of Brodmann 44 and 45 and whose main function is the production of language. Through the use of a pioneering instrument in the resolution of radiological images, magnetic resonance, our objective is to find out if there are differences in the volume of Broca's area between men and women. With a database of 60 subjects, and with the RStudio program, we have carried out three analyzes that have led us, as a result, to approve our hypothesis: there are no differences in the volume of the Broca area between men and women.

KEY WORDS: Sexual Dimorphism, Broca's Area, Magnetic Resonance.

INTRODUCCIÓN

Sabemos que existen diferencias cognitivas entre hombres y mujeres, principalmente en relación con las capacidades visoespaciales y lingüísticas. Pero, la pregunta principal es: ¿por qué existen estas diferencias? En este estudio, vamos a utilizar la resonancia magnética como instrumento para comparar el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres y, de esta forma, demostrar si existen o no diferencias en el área encargada de la producción del lenguaje.

Dimorfismo sexual y cerebro.

En la actualidad está claramente establecido que el cerebro es la base de la mente, y que entre los dos hemisferios que lo forman existen diferencias tanto anatómicas como funcionales. De igual forma, es conocida la influencia de las diferencias sexuales en la neuropsicología de la cognición. Un tema actual y muy discutido es si las diferencias sexuales en las aptitudes cognitivas se deben principalmente a una organización cerebral diferente entre hombres y mujeres. En condiciones normales el cerebro funciona como un conjunto armónico debido a que ambos hemisferios están unidos por sistemas comisurales, principalmente, el cuerpo caloso, aunque es importante tener en cuenta que cada hemisferio está especializado en funciones particulares de la actividad global del cerebro.

Dimorfismo sexual y enfermedades neurodegenerativas.

El dimorfismo sexual desempeña un papel crítico en el desarrollo del cerebro y, por lo tanto, presenta una mayor complejidad en el comportamiento, tanto en condiciones normales como en enfermedades neurodegenerativas. En consecuencia, muchos trastornos neuropsiquiátricos exhiben diferencias específicas de género en frecuencia, gravedad o respuesta al tratamiento (Joel & McCarthy, 2017). Sin embargo, las exposiciones ambientales como la educación o las disposiciones intelectuales también influyen en el riesgo de tales desórdenes en un patrón complejo que parece estar integrado con los factores biológicos. En congruencia con esta observación, los hombres mayores con

bajos niveles de testosterona libre, muestran un mayor riesgo de demencia, especialmente en hombres con alto nivel educativo, que en aquellos con un bajo nivel educativo (Carcaillon et al., 2014). Cada vez es más evidente que la incidencia y la gravedad de las enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas pueden verse influidas por sutiles diferencias biológicas de sexo en la estructura cerebral, la organización y las funciones cognitivas que están determinadas genéticamente y/o epigenéticamente y están sujetas a manipulaciones por edades avanzadas y experiencias a lo largo de la vida (Gabory et al., 2009; Kaminsky et al., 2006).

Enfermedad de Alzheimer.

La EA ha sido designada como la causa más común de demencia, implicada en casi el 80% de los casos (Podcasy & Epperson, 2016). Aunque la edad avanzada es un factor indiscutible en la patología y manifestación clínica de la EA, las investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos de la demencia también sugieren que el género puede ser un factor modificador importante en el desarrollo y la progresión de la EA (Beinhoff et al., 2008; Howlett et al., 2004).

Un estudio realizado por Framingham gracias a su famosa cohorte, encontró que la edad de riesgo específico de la EA es casi dos veces mayor en las mujeres que en los hombres. Además, otro estudio realizado por Barnes *et al.* (2005), investigó la relación de los índices patológicos de EA con las manifestaciones clínicas de la enfermedad en los hombres en comparación con las mujeres, informó una patología de EA mayor en mujeres que en hombres, principalmente debido a mayor cantidad de ovillos neurofibrilares. Los resultados de este estudio mostraron que cada unidad de patología de EA incrementó las probabilidades de EA clínica en más de 20 veces en mujeres en comparación con el aumento de solo 3 veces en los hombres, lo que sugiere una mayor probabilidad de expresión clínica de la patología de EA como déficit cognitivo en el sexo femenino.

Enfermedad de Parkinson.

La mayoría de los estudios sobre la etiología de EP han llegado a la conclusión de que, después del envejecimiento, uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la EP es el sexo.

La prevalencia de EP en hombres, en comparación con mujeres, es mayor en la mayoría de las poblaciones estudiadas, con evidencia que sugiere que los hombres tienen al menos el doble de riesgo de EP en todas las edades (Rajput et al., 1984; Van Den Eeden et al., 2003). Estudios de incidencia, reportando género especificado, informan de que la edad al inicio de la enfermedad ha demostrado que el inicio en las mujeres se retrasó ligeramente en comparación con los hombres, en promedio, 2,2 años (Twelves et al., 2003). También se ha informado de que, incluso después del inicio, las características clínicas y la progresión de la enfermedad están influenciadas por el género en los hombres, que a menudo presentan rigidez, trastornos del comportamiento del movimiento ocular rápido y trastornos del sueño, mientras que las mujeres muestran un mayor deterioro de la estabilidad postural, depresión y disminución de la capacidad para realizar actividades diarias (Haaxma et al., 2007; Uitti et al., 2005). Además, las mujeres muestran, más a menudo que los hombres, una forma dominante de temblor de la EP, que se asocia con una progresión más lenta de la enfermedad. El patrón de sexo específico para las alteraciones cognitivas asociadas con la EP también muestra diferencias, ya que las deficiencias en la fluidez verbal y la falta de emociones faciales son más frecuentes en los hombres, mientras que la reducción de la cognición visual-espacial aparece con mayor frecuencia en las mujeres (Miller & Cronin-Golomb, 2010).

La etiología de la EP parece mostrar la complejidad del dimorfismo sexual, que puede estar influenciado por la morfología del cerebro, los cromosomas sexuales, las hormonas y los factores genéticos/epigenéticos, presentando un sesgo natural predeterminado. Los estudios sugieren que las mujeres, especialmente las más jóvenes, tienen un número de referencia mayor de

neuronas de dopamina (Smith & Dahodwala, 2014; Wong et al., 2012). Esto es relevante para la EP, en la que la pérdida de neuronas de dopamina conduce gradualmente a síntomas clínicos sólo después de una pérdida del 80% (Bernheimer et al., 1973). Por lo tanto, con una mayor reserva de neuronas de dopamina, es probable que las mujeres desarrollen síntomas clínicos más adelante en la vida, en comparación con los hombres. El género masculino está determinado por la región que determina el sexo en el cromosoma Y, que codifica la proteína TDF (Sekido & Lovell-Badge, 2008).

Dimorfismo sexual y capacidades cognitivas.

Según la publicación de «Psicología de las diferencias sexuales» por MacCoby y Jacklin (1974), cuando en un grupo de individuos se analizan las capacidades lingüísticas y espaciales, se encuentran diferencias según el sexo. En un trabajo realizado por Catalina (1996) con 125 estudiantes se demostró que los hombres presentaban una aptitud espacial significativamente mejor que las mujeres. Las diferencias de las capacidades espaciales son mayormente manifestadas antes de los diez años, y luego se mantienen estables a lo largo de toda la vida. Los hombres y niños sobresalen en la capacidad de hacer girar mentalmente los objetos, en el reconocimiento de formas, en la distinción izquierda-derecha, así como en la representación en dos dimensiones de objetos que tienen tres. Además, los hombres son mejores en el cierre perceptual y en el desdoblamiento de formas visuales en conjuntos completos. Las diferencias en las capacidades lingüísticas son más notables durante los primeros años de vida, las niñas hablan antes, su fluidez y su articulación verbal son mejores y aprenden a leer y escribir con más facilidad; a partir de la adolescencia estas diferencias entre sexos disminuyen. Junto a una mayor capacidad lingüística, las mujeres sobresalen en la velocidad perceptual y en la memoria visual. En resumen, las mujeres adultas aventajan a los hombres en habilidades verbales, en motricidad fina y en velocidad perceptiva. En cambio, los hombres adultos tienen más habilidad que las mujeres adultas para resolver tests espaciales. Para explicar estas diferencias, abordaremos distintos campos.

Influencia de factores genéticos.

Según algunos autores, el factor genético es el más importante para determinar variaciones en la habilidad espacial. Se defiende que un gen recesivo localizado en el cromosoma X favorece el desarrollo de habilidades espaciales. En el varón es suficiente la presencia de un gen para producir el efecto, en la mujer es necesario que existan dos genes. Si un gen es recesivo para un determinado rasgo, éste no se expresará en una mujer a menos que el gen esté presente en los dos cromosomas X. Es decir, los hombres tienen mayor probabilidad de expresar este rasgo y sólo un 24% de las mujeres supera las habilidades espaciales medias de un hombre.

Diferencias en factores endocrinos.

Las hormonas son necesarias para el correcto desarrollo de distintas estructuras cerebrales. Se ha descrito que las hormonas gonadales pueden actuar como factores neurotróficos y colaborar en el desarrollo de circuitos cerebrales. La neocorteza de los roedores y probablemente del resto de mamíferos tiene receptores para hormonas gonadales, por lo que es razonable pensar que las hormonas pueden afectar al funcionamiento del cerebro. Es por ello que los resultados nos sugieren que el cerebro de los hombres se organiza según líneas diferentes del cerebro de las mujeres desde una edad muy temprana. Las hormonas sexuales guían esta diferenciación durante el desarrollo, existiendo una relación entre los niveles de determinadas hormonas y la estructura cognitiva en la edad adulta (Gouchie & Kimura, 1991).

Diferencias en la velocidad de maduración.

Aunque actualmente hay autores que describen que las diferencias sexuales en la maduración cerebral son aún mal conocidas, sí que se demuestra la existencia de diferencias sexuales en los procesos madurativos cerebrales (De-Bellis et al., 2001). Independientemente del sexo, los adolescentes que maduran más tempranamente rinden mejor en test verbales que en tests de habilidades espaciales; los que maduran tardíamente se comportan de forma opuesta. Cuánto más lento madura un niño/a, mayor será la asimetría cerebral

observada y mejor sus rendimientos en test espaciales. También se sabe que las mujeres maduran cerebral y físicamente más rápido que los hombres, por lo que es posible que la tasa de maduración determine, en parte, la menor asimetría cerebral. Puede que lo que transfiera el gen recesivo comentado en el modelo genético no sea la habilidad espacial, sino una tasa de velocidad de maduración lenta y por lo tanto una mayor asimetría cerebral y una mayor habilidad en tests espaciales.

Organización cerebral diferente.

En diversos estudios se han observado diferencias en tres estructuras cerebrales: el hipotálamo, la comisura anterior y el cuerpo caloso. Según Hofman y Swaab (1989) dichos núcleos son dos veces mayor y contienen aproximadamente el doble de número de células en seres humanos hombres jóvenes que en mujeres. El *locus coeruleus* también es considerado una estructura dimórfica sexual, más grande y con mayor número de neuronas en las mujeres que en los hombres. Good *et al.* (2001), midiendo el volumen de sustancia gris de distintas zonas encefálicas, han descrito la existencia de un volumen bilateral mayor tanto en los lóbulos temporales como en la corteza rinal y entorrinal, y en los lóbulos anteriores del cerebelo. Kaasinen, Nagren, Hietala, Farde y Rinne (2001), estudiaron las diferencias entre ambos sexos en los niveles de receptores dopaminérgicos estriatales D2 en el cerebro humano *in vivo*, demostrando que los niveles son mayores en mujeres, lo que podría explicar las diferencias de género ligadas a algunas patologías.

Dimorfismo sexual y área de Broca.

El área del cerebro que vamos a investigar en este estudio es el área de Broca, involucrada en la producción de lenguaje. Está ubicada en la tercera circunvolución frontal del hemisferio izquierdo y corresponde a las áreas de Brodmann 44 y 45. El área 44 ocupa la parte opercular (*pars opercularis*) del giro frontal inferior y se encuentra posterior a la rama ascendente del surco lateral y anterior al límite del área 6 (AB 6). El área 45 ocupa la parte triangular (*pars triangularis*) del giro frontal inferior, que puede ser delimitada

neuroanatómicamente por medio de las ramas del surco lateral, la parte anterior por la rama horizontal y la parte posterior por la rama ascendente. El área de Broca está conectada con el área de Wernicke, otra región fundamental para en el lenguaje, mediante un sistema de fibras nerviosas llamado fascículo arqueado.

Etiología.

El término “*afasia de Broca*” surge en la segunda mitad del siglo XIX. Paul Broca, médico y antropólogo francés, recibe a Leborgne, un paciente de 51 años al que examinó debido a una extensa gangrena en su pierna derecha. Broca observó que su habla se limitaba a una expresión: “tan”. Sin embargo, parecía entender la mayoría de las preguntas que se le planteaban y respondía correctamente mediante gestos, por lo que su comprensión fue considerada como normal. Interesado por el caso, Broca recopiló la información disponible y estudió detenidamente su historia. Leborgne había sido ingresado a los 30 años como consecuencia de la pérdida del habla. Posteriormente, apareció una parálisis que se inició en el brazo derecho, extendiéndose después a la extremidad inferior. Leborgne falleció tan sólo unos días después de ser examinado por Broca. El examen post mortem reveló un extenso daño cerebral, debido a una infección crónica que afectaba al cráneo, meninges y gran parte del hemisferio izquierdo. Broca realizó un análisis de la lesión intentando establecer cuál era su origen y su progresión y relacionando estos datos con la evolución clínica. Llegó a la conclusión de que la lesión original ocupaba el “pie” de la tercera circunvolución frontal izquierda. Esta lesión era la responsable de la pérdida del habla sufrida inicialmente por el paciente. Posteriormente la lesión había avanzado, ocasionando la parálisis derecha (Junqué & Barroso, 2009).

A partir de los datos reunidos tras el estudio de Leborgne y otros pacientes, Broca propuso que la facultad para articular el lenguaje estaría localizada en la tercera circunvolución frontal izquierda. Esta área es conocida desde entonces como *área de Broca*. En 1865, Broca publica un segundo escrito de trascendencia, en el que llama la atención sobre el hecho de que las lesiones

que alteraban el habla fueran izquierdas, y establece que, para las personas diestras, el hemisferio izquierdo era el responsable del habla.

Los modelos más actuales del desarrollo de los modelos neurales del lenguaje se inician con la aparición de la resonancia magnética y continúa hasta la actualidad. La RM ha reforzado los estudios lesionales, permitiendo el examen de amplias muestras de pacientes y una importante precisión en la delimitación de las lesiones asociadas a las alteraciones del lenguaje. Así, por ejemplo, se ha observado que las lesiones que producen una afasia de Broca (término que explicaremos posteriormente) permanente deben extenderse más allá de la zona del giro frontal inferior que se considera clásicamente como área de Broca (área de Brodmann, AB, 44/45). O que pequeñas diferencias en la localización de las lesiones en el propio opérculo frontal izquierdo, producen perfiles de afectación diferentes. Además, la utilización combinada de técnicas dinámicas de RM (técnicas de difusión y perfusión) permiten diferenciar qué componentes del cuadro afásico agudo de un paciente pueden ser atribuidos a la región infartada, y cuáles se deben al mal funcionamiento de la zona de penumbra isquémica (Junqué & Barroso, 2009).

A partir del desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional, se han realizado numerosos estudios de la actividad cerebral asociada a la realización de tareas lingüísticas. Aunque los datos no configuran aún un cuadro totalmente coherente, se pueden señalar dos grandes grupos de resultados. Por un lado, los estudios de imagen han confirmado la relevancia de las áreas definidas en los estudios lesionales. Price (2000), integrando los hallazgos de numerosas investigaciones y combinando datos de tareas de audición, repetición y lectura de palabras, concluye que la activación observada en la parte posterior de la corteza temporal superior izquierda se corresponde con la activación de las “representaciones auditivas de las palabras” (área de Wernicke). Las registradas en el opérculo frontal/ínsula anterior se corresponden con la activación de las “representaciones motoras de las palabras” (área de Broca), mientras que la activación de varias áreas extrasilvianas, en la corteza temporal y parietal,

representan el equivalente a la actividad del “centro de los conceptos” (Junqué & Barroso, 2009).

Por otro lado, se está intentando precisar la función de las diferentes áreas y de los sistemas que conforman. En este intento, son varias las controversias. Así, por ejemplo, se intenta precisar el papel del área de Broca. Esta región cerebral aparece implicada en una amplia variedad de tareas con diferentes demandas tales como procesamiento fonológico, semántico y/o sintáctico. Démonet y Thierry (2001), proponen la existencia de un gradiente funcional organizando espacialmente, desde la zona dorso-posterior a la ventro-anterior. Las tareas de mayor demanda de procesos fonológicos estarían asociadas a una actividad de las zonas más posteriores (AB 44, o incluso córtex insular anterior), mientras que una mayor demanda de procesos semánticos se asociaría a una mayor activación de las zonas más ventro-anteriores (AB 47).

Afasia de Broca.

Las afasias son las principales alteraciones del lenguaje. Se entiende por afasia la pérdida o alteración del lenguaje como consecuencia de algún tipo de daño cerebral adquirido. La alteración fundamental en la afasia se produce en el sistema neural para el procesamiento lingüístico. No se trata, por tanto, de un problema perceptivo ni de un problema motor.

Los pacientes con afasia de Broca se caracterizan por poseer un habla poco fluida, generalmente lenta, con pausas entre palabras y frases cortas. Producen un limitado número de palabras por minuto, con un considerable esfuerzo en la producción, y pérdida de la modulación melódica (aprosodia). Distorsionan la producción de los fonemas y omiten o añaden rasgos fonéticos inapropiados, un fenómeno conocido como desintegración fonética. Además, pueden aparecer parafasias fonémicas (alteración del orden de los fonemas, adiciones o sustituciones de los mismos). El habla es telegráfica, pero permite al paciente comunicarse verbalmente con cierto éxito. Esto se debe a un déficit conocido como agramatismo, que se caracteriza por la incapacidad para organizar las

palabras en frases de acuerdo con las reglas gramaticales y la falta o uso inapropiado de morfemas gramaticales. De esta forma, hay un decremento relativo en el número de palabras funcionales y de morfemas ligados o inflexiones o un mal uso de las mismas, junto con la conservación relativa de sustantivos y, en menor grado, de verbos y adjetivos. En cuanto a la comprensión, las dificultades se han atribuido a un déficit en el procesamiento sintáctico. La capacidad del paciente con afasia de Broca para repetir literalmente una palabra o frase oída está también alterada, aún cuando pueda haber comprendido el significado. La producción por repetición no suele estar alterada como el habla conversacional. La denominación por confrontación es generalmente pobre, aunque mejora con las ayudas fonéticas y contextuales. La lectura en voz alta se encuentra casi invariablemente alterada. La comprensión lectora se asemeja a la oral, con déficit en la comprensión de las estructuras gramaticales complejas. La escritura está invariablemente alterada, mostrando agrafia motora y afásica (Junqué & Barroso, 2009).

Las evidencias de dimorfismo sexual en el área de Broca (AB 44 y 45) no son concluyentes. Esto se debe a la dificultad que hay en definir de manera precisa las AB 44 y 45 en imágenes por resonancia magnética (IRM), ya que estas regiones varían en cuanto a localización y extensión y que, además, no se emparejan bien con los puntos de referencia macroanatómicos. En el estudio realizado por Kurth et al., (2017), contaban con una muestra de 50 hombres y 50 mujeres, y se dedicaron a estudiar el dimorfismo sexual en las áreas de Brodmann 44 y 45, utilizando una técnica de mapeo cerebral de última generación, combinando intensidades de señal basadas en MRI y mapas definidos citoarquitectómicamente. Se encontró un mayor volumen de sustancia gris en áreas de Brodmann 44 y 45 en el cerebro de las mujeres, más que en hombres. Estos resultados han sido apoyados por otros estudios, los cuales han encontrado resultados similares, mayor cantidad de sustancia gris en mujeres que en hombres en ambos hemisferios (Schlaepfer et al., 1995; Harasty et al., 1997; Good et al., 2001; Luders et al., 2005, 2006; Sowell et al., 2007), o sólo en el hemisferio izquierdo (Im et al., 2006). Finalmente, cabe destacar también la

existencia de estudios que no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres en las áreas 44 y 45 de Brodmann (Amunts et al., 1999; Chen et al., 2007; Leonard et al., 2008).

El objetivo de nuestro estudio es investigar si existen diferencias significativas en el volumen del área de Broca (AB 44 y 45) entre hombres y mujeres. Para su realización, a modo de análisis, se van a llevar a cabo tres modelos de regresión. Por lo tanto, y atendiendo a la literatura expuesta, la hipótesis planteada es la siguiente: no existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres.

METODOLOGÍA

Participantes

El estudio cuenta con una muestra de 60 sujetos, 30 mujeres y 30 hombres, con edades comprendidas entre los 19 y 60 años. La edad media del grupo de mujeres es de 27,4 años y la edad media del grupo de hombres es de 29 años.

Tabla 1. Participantes

	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>
Muestra (n)	30	30
Edad Media	27,4	29

Como podemos ver en la tabla, el promedio de edad es distinto entre hombres (27,4) y mujeres (29). En este estudio la variable edad está controlada, y es por ello que hemos realizado una prueba t demostrando que, estadísticamente, ambos grupos no son diferentes.

$t(58) = 0,55$, $p = 0,58$; $t > 0,05$, por lo tanto, no es significativo. Las diferencias que pueda haber en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres, no se relacionan con la edad de los sujetos.

Instrumentos

Resonancia Magnética

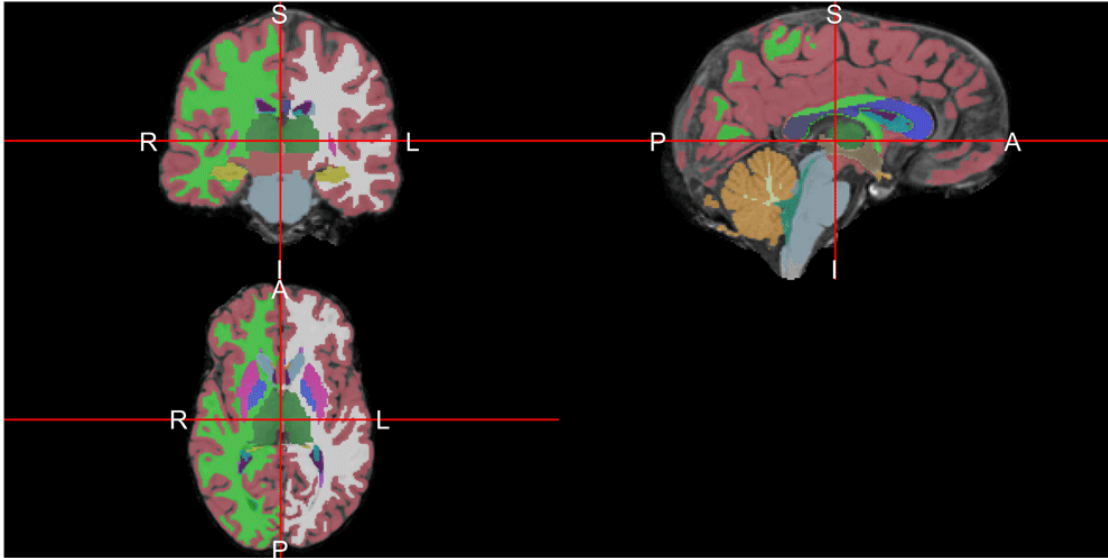
La Resonancia Magnética Funcional (RMf) es una técnica de neuroimagen capaz de detectar los cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro relacionados con procesos mentales, por ejemplo, durante la ejecución de una tarea (Vaghela, Kesavadas & Bejoy, 2010). Esta técnica es resultado de décadas de investigación sobre las propiedades magnéticas de la materia, las cuales permitieron inicialmente el desarrollo de la Resonancia Magnética Nuclear y, posteriormente, su aplicación a las ciencias biomédicas y, en concreto, a las neurociencias. En la actualidad la RMf tiene mucha aceptación por ser una técnica no invasiva, y por tener una resolución temporal y espacial superior a otras técnicas de neuroimagen. Dentro de las neurociencias, la RMf posee dos grandes campos de aplicación: la investigación básica de los procesos cognitivos y la práctica clínica. Aplicada a la investigación básica de las funciones cognitivas, esta técnica permite adentrarse en la relación entre el cerebro y la conducta, posibilitando explorar desde la percepción sensorial (Boly et al., 2008) hasta los procesos mentales más complejos. También posibilita el hacer distinciones de funcionalidad entre regiones cerebrales específicas y explorar diferencias entre poblaciones clínicas con la finalidad de identificar el correlato neuronal de un trastorno neurológico o psiquiátrico (Bandettini, 2009). En la práctica clínica, la RMf es utilizada cada vez con mayor frecuencia en el planeamiento prequirúrgico con el objetivo de precisar la representación cortical de funciones neurológicas concretas e identificar la distancia existente entre éstas y la lesión a tratar, permitiendo así establecer una trayectoria quirúrgica que posibilite la preservación de dichas funciones (Mao & Berns, 2002). Desde esta perspectiva, la RMf se establece como una posible alternativa no invasiva al test de Wada (Baxendale, 2009) en la determinación de la lateralidad del lenguaje. Otra novedosa aplicación, aún en desarrollo, es la relacionada con el monitoreo de la recuperación de pacientes con daño cerebral, pues mediante la

RMf se pueden valorar los cambios en la activación cerebral asociados a la implementación de un programa de rehabilitación (Hamzei, Liepert, Dettmers, Weiller & Rijntjes, 2006; Ríos-Lago et al., 2004; Sánchez-Carrión, 2008). La popularidad de esta técnica se hace notar en los innumerables artículos que hacen referencia a su aplicación y uso potencial, así como la gran cantidad de referencias sobre su práctica en el ámbito cotidiano.

FreeSurfer

FreeSurfer es un paquete de software de imágenes cerebrales desarrollado por el Centro Athinoula A. Martinos para imágenes biomédicas en el Hospital General de Massachusetts con el fin de analizar los datos de escaneo de imágenes de resonancia magnética. Es una herramienta importante en el mapeo funcional del cerebro y facilita la visualización de las regiones funcionales de la corteza cerebral altamente plegada. Contiene herramientas para llevar a cabo análisis basados tanto en el volumen como en la superficie, que utilizan principalmente la superficie de la materia blanca. FreeSurfer incluye herramientas para la reconstrucción de modelos topológicamente correctos y geoméricamente precisos de las superficies gris/blanca y pial, para medir el grosor cortical, el área de la superficie y el plegado, y para calcular el registro entre sujetos según el patrón de pliegues corticales. Además, se incluye en el paquete un etiquetado automatizado de 35 regiones no corticales. El flujo de procesamiento de FreeSurfer está controlado por un script llamado “recon-all”. Este script maneja los componentes de programas que organizan las imágenes de RMf sin formato en formatos fácilmente utilizables para el análisis estadístico de RMf morfométrico y funcional con el paquete FreeSurfer Functional Analysis Stream (FS-FAST). Dicho paquete segmenta automáticamente el volumen y divide la superficie en regiones estandarizadas de interés. El paquete tiene un amplio espectro de usos, como retinotopía, morfometría cerebral y otras herramientas de análisis de datos. FreeSurfer también puede realizar un registro interhemisférico y también puede calcular el grado de plegamiento o de índice de giro local.

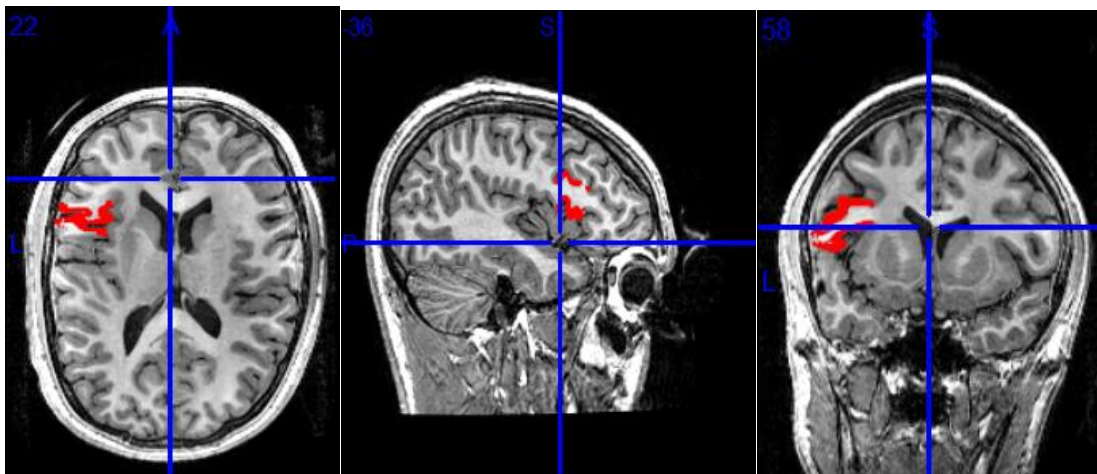
Figura 1. Imagen en FreeSurfer



MRICron

MRICron es un visor de imágenes de Resonancia Magnética. Esta plataforma es capaz de visualizar múltiples capas, dibujar una región identificada de lesión cerebral, ver la presentación del volumen de los datos y calcular resultados estadísticos. El software también incluye una función que permite convertir imágenes DICOM (formato de almacenamiento de imágenes médicas) a formato NIfTI (formato informático de neuroimagen) y NPM para estadísticas.

Figura 2. Imagen del área de Broca en MRICron



RStudio

RStudio es un programa de análisis estadístico y realización de gráficos, que posee una doble naturaleza de programa de análisis de datos y lenguaje de programación. R funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que permiten llevar a cabo los diferentes análisis. RStudio incluye una consola, editor de sintaxis que apoya la ejecución directa de código, así como herramientas para el trazado, la depuración y la gestión del espacio de trabajo. En este trabajo, hemos usado RStudio versión 1.1.419.

Diseño

El archivo con el que trabajamos en el programa RStudio es una base de datos que cuenta con una muestra de 60 sujetos, en la que se ha empleado la técnica de Resonancia Magnética (RM), con el objetivo de estudiar el volumen del área de Broca, tanto en hombres como en mujeres. Las variables que manejamos son las siguientes:

- Variable dependiente: *volumen del área de Broca*.
- Variable independiente: *sexo*.
- Variable de control: *volumen entero del cerebro*.

Análisis

Para la realización del análisis de datos, se han llevado a cabo tres modelos de regresión. En primer lugar, un modelo de regresión simple, en el que hemos incluido la variable *sexo*. En segundo lugar, otro modelo de regresión simple, incluyendo la variable *volumen total del cerebro*. Y, en tercer lugar, un modelo de regresión múltiple, en el que hemos incluido dos variables: *sexo* y *volumen total del cerebro*.

RESULTADOS

Tabla 2. Resultados Modelo de Regresión Simple 1

<u>Variable</u>	<u>Estimate</u>	<u>Std. Error</u>	<u>t-value</u>	<u>p-value</u>
Intercept	4295.5	110.3	38.946	< 0.001 ***
Sexo	713.3	156.0	4.573	0.0000119 ***

Tabla 3. Resultados Modelo de Regresión Simple 2

<u>Variable</u>	<u>Estimate</u>	<u>Std. Error</u>	<u>t-value</u>	<u>p-value</u>
Intercept	1133.4054147	684.7077065	1.655	0.101
eTIV	0.0022232	0.0004299	5.171	< 0.001 ***

Tabla 4. Resultados Modelo de Regresión Múltiple

<u>Variable</u>	<u>Estimate</u>	<u>Std. Error</u>	<u>t-value</u>	<u>p-value</u>
Intercept	1956.176253	877.540540	2.229	0.02771 *
Sexo	315.626256	212.211487	1.487	0.13962
eTIV	0.001604	0.000597	2.686	0.00828 **

DISCUSIÓN

Desde el comienzo de este trabajo hemos hablado de la existencia de diferencias cognitivas entre hombres y mujeres, y hemos planteado como interrogante principal el por qué existen estas diferencias. En nuestro caso, en referencia al área encargado de la producción del lenguaje: el área de Broca. La

hipótesis planteada es que no existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres. Y, para averiguarlo, hemos llevado a cabo tres análisis: dos modelos de regresión simple y un modelo de regresión múltiple, obteniendo diferentes resultados.

Cuando realizamos el primer modelo de regresión simple, controlando la variable sexo, encontramos que hay relación significativa entre el volumen del área de Broca y el sexo, lo que nos explica que el volumen de dicha área depende del sexo del sujeto, es decir, el volumen dependerá de si el sujeto es hombre o es mujer.

Cuando realizamos el segundo modelo de regresión simple, controlando la variable volumen total del cerebro, encontramos que hay relación significativa entre el volumen del área de Broca y el volumen total del cerebro. Esto nos explica que el volumen del área encargada del lenguaje depende del tamaño de la cabeza del sujeto, cuanto más grande sea ésta, mayor tamaño tendrá el área de Broca.

Finalmente, cuando realizamos el modelo de regresión múltiple, controlando ambas variables (sexo y volumen total del cerebro), encontramos resultados diferentes. No hay relación significativa entre el volumen del área de Broca y el sexo, pero, en cambio, sí hay relación significativa entre el volumen del área de Broca y el volumen total del cerebro. Esto nos explica que el tamaño del área de Broca no es puramente debido al sexo, no importa si el sujeto es hombre o mujer, lo que sí tiene gran relevancia es el tamaño del cerebro total. Las diferencias en el tamaño del área de Broca se deben puramente a que, los hombres, por lo general, tienen la cabeza más grande que las mujeres. Por lo tanto, si controlamos el tamaño del cerebro, escogiendo a hombres y mujeres con el mismo tamaño de cabeza, no hay diferencias en el área de Broca.

Los resultados de los tres modelos de regresión realizados nos llevan a aprobar la hipótesis planteada: no existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres.

En la literatura de este trabajo se habla de diversos estudios que han analizado el dimorfismo sexual en el área de Broca. Nuestros resultados no difieren de estudios que no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres en las áreas 44 y 45 de Brodmann (Amunts et al., 1999; Chen et al., 2007; Leonard et al., 2008), los cuales han controlado diferentes variables o empleado distintas técnicas, sin controlar el volumen del cerebro entero. En cambio, nuestros resultados sí difieren de otros estudios que han encontrado diferencias en el área de Broca entre hombres y mujeres, aunque centrándose en el estudio de la materia gris (Kurth et al., 2017; Im et al., 2006; Schlaepfer et al., 1995; Harasty et al., 1997; Good et al., 2001; Luders et al., 2005, 2006; Sowell et al., 2007) y empleando diferentes técnicas, pero, al igual que los estudios mencionados anteriormente, tampoco han controlado el volumen total del cerebro.

También cabe destacar las posibles limitaciones de este estudio. En primer lugar, no se dispone de una extensa literatura acerca del dimorfismo sexual en el área de Broca. Los pocos estudios que han trabajado en este tema no han tenido un gran resultado ni una gran replicación sobre su trabajo. Para investigar este asunto, pueden llevarse a cabo otras alternativas, quizá mejores, como puede ser: contar con una muestra de sujetos, hombres y mujeres que tengan, aproximadamente, el mismo volumen del cerebro. Y, posteriormente, llevar a cabo los análisis y todo el trabajo que conlleva. Asimismo, otro posible estudio podría ser: en primer lugar, llevar a cabo, en una muestra de sujetos (hombres y mujeres), una evaluación neuropsicológica que mida todas las funciones cognitivas, en especial el lenguaje y, en aquellos sujetos, de ambos sexos, que tengan un rendimiento parecido, emplear la técnica de resonancia magnética y explorar el desarrollo de las áreas encargadas del lenguaje. En este caso, el

desarrollo cortical del área de Broca. En definitiva, para el futuro, pueden utilizarse infinitas técnicas y métodos para seguir avanzando en este tema.

A modo de conclusión, el objetivo principal de nuestro estudio, estudiar el dimorfismo sexual en el área de Broca empleando la técnica de resonancia magnética en una muestra de treinta hombres y treinta mujeres e incluyendo diferentes variables como el sexo y el volumen total del cerebro, nos ha llevado a obtener resultados no significativos, aprobando finalmente nuestra hipótesis: no existen diferencias en el volumen del área de Broca entre hombres y mujeres.

REFERENCIAS

Armony, J., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 4 (2), 36-50.

Bandettini, P. (2009). Seven topics in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Integrative Neuroscience*, 8(3), 371–403.

Barnes, L. L., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Schneider, J. A., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2005). Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 685-691.

Baxendale, S. (2009). The Wada test. *Current Opinion in Neurology*, 22(2), 185-189.

Beinhoff, U., Tumani, H., Brettschneider, J., Bittner, D., & Riepe, M. W. (2008). Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of neurology*, 255(1), 117-122.

Boly, M., Phillips, Ch., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, Ch., Moonen, G., Luxen, A., Peigneux, P., Faymonville, M., Maquet, P., & Laureys, S. (2008). Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Human Brain Mapping, 29*(7), 868–874.

Carcaillon, L., Brailly-Tabard, S., Ancelin, M. L., Tzourio, C., Foubert-Samier, A., Dartigues, J. F., ... & Scarabin, P. Y. (2014). Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: Impact of age and education. *Alzheimer's & Dementia, 10*(5), S306-S314.

Catalina, J. (1996). *Estudio de la relación capacidad espacial-sexo en asignaturas con base morfológica*. Tesina de licenciatura. Universidad de Valladolid.

De-Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Beers, S.R., Hall, J., Frustaci, K., Masalehdan, A., Noll, J. y Boring, A.M. (2001). Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex, 11*, 552-557.

Gabory, A., Attig, L., & Junien, C. (2009). Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. *Molecular and cellular endocrinology, 304*(1-2), 8-18.

Gil Verona, J., & Macías, J., & Pastor, J., & Paz, F., & Barbosa, M., & Maniega, M., & Román, J., & López, A., & Alvarez-Alfageme, I., & Rami González, L., & Boget, T. (2003). Diferencias sexuales en el sistema nervioso humano. Una revisión desde el punto de vista psiconeurobiológico. *International Journal of Clinical and Health Psychology, 3* (2), 351-361.

Good, C.D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J. y Frackowiak, R.S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: A voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage, 14*, 685-700.

Gouchie, C. y Kimura, D. (1991). The relation between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psyconeuroendocrinology*, 16, 323-334.

Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., & Horstink, M. W. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), 819-824.

Hamzei, F., Liepert, J., Dettmers, Ch., Weiller, C., & Rijntjes, M. (2006). Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage*, 31(2), 710 – 720.

Hofman, M.A. y Swaab, D.F. (1989). The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: A comparative morphometric study. *Journal of Anatomy*, 164, 55-72.

Howlett, D. R., Richardson, J. C., Austin, A., Parsons, A. A., Bate, S. T., Davies, D. C., & Gonzalez, M. I. (2004). Cognitive correlates of A β deposition in male and female mice bearing amyloid precursor protein and presenilin-1 mutant transgenes. *Brain research*, 1017(1-2), 130-136.

Joel, D., & McCarthy, M. M. (2017). Incorporating sex as a biological variable in neuropsychiatric research: where are we now and where should we be?. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 379.

Junqué, C., & Barroso, J. (2010). *Manual de neuropsicología*. Síntesis.

Kaasinen, V., Nagren, K., Hietala, J., Farde, L. y Rinne, J.O. (2001). Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain. *American Journal of Psychiatry*, 158, 308-311.

Kaminsky, Z., Wang, S. C., & Petronis, A. (2006). Complex disease, gender and epigenetics. *Annals of medicine*, 38(8), 530-544.

Logothetis, N. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453 (7197), 870- 878.

Mao, H., & Berns, S. (2002). MRI in the study of brain functions: clinical perspectives. *Medicamundi*, 46(1), 28- 38.

MacCoby, E. y Jacklin, C. (1974). *The psychology of sex differences*. Stanford: Stanford University Press.

Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(4), 437.

Rajput, A. H., Offord, K. P., Beard, C. M., & Kurland, L. T. (1984). Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 16(3), 278-282.

Ríos-Lago, M., Paúl-Lapedriza, N., Muñoz-Céspedes, J., Maestú, F., Álvarez-Linera, J., & Ortiz, T. (2004). Aplicación de la neuroimagen funcional al estudio de la rehabilitación neuropsicológica. *Revista de Neurología*, 38(4), 366-73.

Sanchez-Carrion, R., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Falcon, C., Bargallo, N., Roig, T., Bernabeu, M., Tormos, J., & Vendrell. P. (2008). A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury. *Neuroimage*, 43(3), 421– 429.

Twelves, D., Perkins, K. S., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(1), 19-31.

Uitti, R. J., Baba, Y., Wszolek, Z. K., & Putzke, D. J. (2005). Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism & related disorders*, 11(3), 139-145.

Ullah, M. F., Ahmad, A., Bhat, S. H., Abu-Duhier, F. M., Barreto, G. E., & Ashraf, G. M. (2019). Impact of sex differences and gender specificity on behavioral characteristics and pathophysiology of neurodegenerative disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

Vaghela, V., Kesavadas, C., & Bejoy, T. (2010). Functional magnetic resonance imaging of the brain: A quick review. *Neurology India*, 58(6), 879-885.

Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 157(11), 1015-1022.