



Facultad de Psicología y Logopedia

Universidad de La Laguna

Dimorfismo sexual en el hipocampo y la enfermedad de Alzheimer: un estudio de covarianza estructural

Pierinna Rizza Pérez

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Facultad de Psicología y Logopedia

Tutor: Niels Janssen

Curso 2018-2019

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una de las demencias con mayor incidencia hoy en día. Un dato de gran interés es la afectación más acusada en mujeres que en hombres. Una estructura cerebral que se ve claramente afectada en la enfermedad de Alzheimer es el hipocampo, por ello, el objetivo de este estudio radica en investigar si existe dimorfismo sexual en el hipocampo, analizando si hay diferencias en la covarianza estructural del hipocampo con el resto de las áreas en hombres y mujeres. Para ello se recogieron imágenes de 60 sujetos sanos por resonancia magnética (RMI) encontrando diferencias significativas en la covarianza estructural del hipocampo y el resto de las estructuras cerebrales en mujeres, sin encontrarse diferencias significativas del volumen del hipocampo entre los hemisferios de cada sexo.

Palabras claves: RMI, Enfermedad de Alzheimer, Covarianza estructural, Hipocampo, dimorfismo sexual.

Abstract

Alzheimer's disease is one of the dementias with higher incidence nowadays. A fact of great interest is the most pronounced affectation in women than in men. A brain structure that is clearly affected in Alzheimer's disease is the hippocampus, therefore, the objective of this study is to investigate whether there is sexual dimorphism in the hippocampus, analyzing if there are differences in the structural covariance of the hippocampus with the rest of the areas in men and women. To this end, images of 60 healthy subjects were collected by magnetic resonance imaging (MRI), finding significant differences in the structural covariance of the hippocampus and the rest of the brain structures in women, without finding significant differences in hippocampal volume between the hemispheres of each sex.

Keywords: MRI, Alzheimer's disease, structural covariance, hippocampus, sexual dimorphism,

1.Introducción

La enfermedad de Alzheimer es actualmente una de las demencias más comunes. Gracias a informes como los de Alzheimer's Association (2010) se conoce que esta enfermedad afecta mucho más a mujeres que a hombres, afectando a 1 de cada 6 mujeres. Este dimorfismo sexual no solo se presenta dentro del ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, muchas investigaciones han demostrado la existencia de dimorfismo sexual en diferentes áreas, tanto en niveles de funcionamiento cognitivo como en niveles neuroanatómicos. Por ello, el presente estudio pretende realizar un breve seguimiento a través de diferentes investigaciones sobre dimorfismo sexual, hasta llegar al foco principal donde se explicará la enfermedad de Alzheimer, el papel del hipocampo en la memoria y la covarianza estructural del hipocampo entre hombres y mujeres.

Un campo de estudio de gran importancia en las investigaciones que se relacionan con el sexo humano han sido las diferencias físicas y comportamentales entre el hombre y la mujer. Estas diferencias empiezan a ser protagonistas desde las primeras etapas evolutivas del ser humano y dichas diferencias han sido cuna de múltiples incógnitas que han surgido a lo largo de la historia.

Es importante tener en cuenta que estas diferencias físicas que se corresponden con el sexo hablan no solo de la disimilitud en los genitales, sino también del tamaño o la altura media de hombres y mujeres, de la complexión muscular, la fuerza y del fenotipo físico. Todo ello se corresponde con el concepto que conocemos hoy en día como dimorfismo sexual. El dimorfismo sexual hace referencia no solo a estos aspectos físicamente visibles sino también a diferencias que se pueden encontrar durante el desarrollo cerebral, tanto en su estructuración como en la funcionalidad de ciertas áreas,

es decir, el dimorfismo sexual abarca todas las diferencias morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y conductuales entre machos y hembras de una misma especie (Parra et al., 2009).

Un tema que ha sido causa de múltiples discusiones y preguntas es si las diferencias sexuales en ciertas aptitudes cognitivas son debidas a una constitución cerebral distinta en la mujer que en el hombre. Sin embargo, es importante establecer que, aunque no existe todavía un cuerpo de doctrina concluyente, si hay datos que señalan que ciertos factores biológicos pueden establecer un papel importante en algunas diferencias cognitivas entre hombres y mujeres. (Alfagame-Álvarez et al., 2002)

El dimorfismo sexual biológico en los seres humanos deriva en última instancia de la determinación genética y de la diferenciación en la que estaría implicada la acción hormonal en los hombres y en las mujeres. Es importante señalar que desde que se inicia la fertilización del ovulo se determina el sexo biológico, y que la diferenciación gonadal antecede a la diferenciación que se produce en el sistema nervioso central, suceso que se reconoce como diferenciación sexual cerebral (Arrighi, 2012).

De acuerdo con esto, la primera manifestación del dimorfismo lo observamos en la fecundación donde ocurre la determinación del sexo genético y donde más tarde las hormonas gonadales en conjunto con las hormonas que pertenecen al eje hipotálamo-hipófisis-gónada, desencadenarán los procesos fundamentales para la diferenciación de los caracteres sexuales secundarios en mujeres y hombres. Estos procesos biológicos son primordiales para las primeras manifestaciones de las características masculinas y femeninas (Basurto et al., 2009)

Es imprescindible mencionar el órgano más complejo de nuestro cuerpo, es decir, el cerebro. El cerebro a partir de la acción de las hormonas experimenta una

diferenciación sexual, los efectos de esta acción hormonal se acentúan sobre todo durante el desarrollo del sistema nervioso central, por lo tanto, gran parte de las diferencias sexualmente dimórficas en los encéfalos se originan por estas acciones hormonales que se ven reguladas por la expresión genética en el momento de la fecundación (Arrighi, 2012).

Detrás de todo lo explicado con relación a estos temas, se cuenta con una amplia evidencia experimental, donde la experimentación con ratones ha sido una de las más utilizadas ya que en estos animales se pueden observar conductas sexualmente dimórficas que están relacionadas con el acto sexual, como sería la posición estereotipada adoptada durante el coito, la preparación de los genitales y el impulso sexual. A pesar de que existen estas visibles diferencias entre las ratas en función de su género, en primates y humanos no son tan pronunciadas, ni el dimorfismo sexual del encéfalo humano a partir de la acción hormonal ni su significación funcional están del todo determinados (Jessel, Kandel & Schwart, 2000). No obstante, en el momento de observar la conducta de los individuos, es normal inferir que si hombres y mujeres presentan diferencias conductuales y cognitivas dichas diferencias también deben de presentarse a un nivel anatómico, bioquímico, histológico y fisiológico en el SNC (Parra et al., 2009).

Organización sexual diferente

En condiciones normales, el cerebro funciona como un todo armónico y unitario gracias a que ambos hemisferios están comunicados por el sistema comisural. A pesar de que este órgano complejo trabaja de forma unitaria, no debe olvidarse que cada hemisferio está especializado en la realización de aspectos particulares de la actividad global del cerebro (Gil-Verona, 2002).

En la década de los años setenta se han realizado diversas investigaciones basadas en las diferencias sexuales en el cerebro de distintos mamíferos, encontrándose estas diferencias en la mayoría de las especies estudiadas, como monos, roedores, etc. (Gorski, Gordon, Shyrne & Southam, 1978; Arnold & Nottenbohm, 1976; Gerall, Goy, Phoenix & Young, 1959, citados en Gil-Verona et al., 2002). En el ser humano, dichas diferencias se han podido observar en tres estructuras principales: el hipotálamo, la comisura anterior y el cuerpo calloso (Allen & Gorski, 1990; Holloway & Lacoste-Utamsing, 1982; MacGlone, 1980, citado en Gil-Verona, 2002). Los primeros trabajos que describieron la existencia de núcleos dimórficos sexuales en el hipotálamo fueron llevados a cabo por Gorski et al., (1978), describiendo que los núcleos del área preóptica eran 3 a 8 veces mayores en las ratas machos en las hembras. En el ser humano estas diferencias en el hipotálamo en base al sexo también existen, los núcleos del área preóptica o núcleo intersticial del hipotálamo anterior (NIHA-1) son 2,2 veces mayores en hombres que en mujeres, y contienen 2 veces más cantidad de células, esta diferencia en el tamaño de esta área deriva del efecto de los andrógenos masculinos a partir del periodo hormonal en los hombres (Hofman & Swaab, 1988). La cantidad de células permanece constante hasta la pubertad, pero en el caso de las niñas un gran porcentaje de las células muere (Hofman & Swaab, 1988). Por lo tanto, el dimorfismo sexual del área preóptica en humanos no es aparente hasta la pubertad.

Además, es importante nombrar también que se puede evidenciar diferencias en el Núcleo Supraquiasmático (NSQ) encargado de regular los ritmos cíclicos o ritmos circadianos del cuerpo. Se ha encontrado que el NSQ difiere en forma entre hombres y mujeres; esférico en hombres y oblongado en mujeres (Partiman & Swaab, 1985). En base a este dimorfismo entre hombres y mujeres, es importante acotar que aún no se ha

podido determinar si existen diferencias en relación con su funcionamiento. Por otro lado, existen estudios que confirman que el cuerpo calloso es más ancho en las mujeres que es los hombres, sin embargo, otros estudios confirman todo lo contrario, dichas contradicciones pueden deberse a problemas metodológicos (Bermúdez & Zatorre, 2001; Capron, Dorion & Duyme, 2001, citado en Gil-Verona, 2002). Diversos autores describen que en relación con el tamaño cerebral los hombres tienen un cuerpo calloso mayor (Aydinloglu *et al.*, 2000; Sullivan, Rosenbloom, Desmond y Pfefferbaum, 2001, citado en Gil-Verona, 2002).

Farde, Hietela, Kaasinen, Nagren y Rinne (2001), examinaron las diferencias en los niveles de receptores dopaminérgicos estriatales D2 en hombres y en mujeres, el estudio se realizó *in vivo* mediante un radioligando de alta afinidad de los receptores D2 y una tomografía de emisión de positrones tridimensional. Demostraron que los niveles son mayores en las mujeres, lo que podría reflejarse en las diferencias de género que existen en algunas patologías ligadas al sistema dopaminérgico. Por otra parte, Alavi, Arnold, Gur, Mozley, Resnick, (1995) realizando estudios para evaluar la distribución cerebral del metabolismo de glucosa entre hombres y mujeres mediante tomografía de emisión de positrones, demostraron que los hombres poseen un mayor índice de metabolismo en las regiones tèmpero-límbicas y en el cerebelo, y menor índice en las regiones cinguladas. Se han especificado diferencias funcionales sexuales que no se ven reflejadas en diferencias en cuanto al número de neuronas, pero sí en cuanto a su actividad; así, en el núcleo supraóptico las neuronas secretoras de vasopresina son más activas en hombres que en mujeres, explicando las diferencias sexuales en los niveles plasmáticos de vasopresina (Ishunina & Swaab, 1999)

Funciones cognitivas

Actualmente, se conoce que cada hemisferio se especializa en funciones específicas. El hemisferio izquierdo se encarga de funciones particulares como: el lenguaje, el habla, la escritura, el cálculo, el sentido del tiempo, ritmo, ordenamiento de movimientos complejos, etc. Sin embargo, el hemisferio derecho se encarga de realizar actividades cerebrales como: lenguaje no verbal, destrezas perceptuales, visualización, reconocimientos de patrones, rostros, melodías, reconocimiento y expresión de emociones, destrezas especiales, comprensión del lenguaje simple, etc. (Parra et al., 2009). Es importante aclarar que además de que existen dichas diferencias en relación con ciertas funciones específicas de cada hemisferio, también existen áreas corticales especializadas en diversas funciones, como por ejemplo áreas motoras y sensitivas primarias y secundarias, área auditiva primaria y secundaria y las áreas visuales entre otras. También existen áreas de asociación que reciben y analizan simultáneamente las señales de múltiples regiones corticales (Parra et al, 2009).

¿Cómo se traducen estas diferencias a nivel de capacidades? La medición de las habilidades cognitivas ha sido estudiada por diferentes autores desde principios del siglo pasado. Dentro del campo de los rasgos individuales, las diferencias entre géneros ha sido uno de los asuntos más polémicos (Codorniu-Raga & Vigil-Colet, 2003 citado en Echevarri et al, 2007). En las últimas dos décadas, el número de investigaciones para evaluar las diferencias entre hombres y mujeres en habilidades cognitivas y en el nivel de inteligencia general aumentaron considerablemente (Hedges & Nowell, 1995).

Esta búsqueda de las diferencias en las habilidades cognitivas en función del género deriva principalmente del estudio de Jacklin y MacCoby (1974). Encontraron en individuos sanos 4 diferencias sexuales importantes: 1) las mujeres poseen una mayor habilidad verbal que los hombres. 2) los hombres son superiores en la habilidad

visoespacial. 3) los hombres son superiores en cuanto a la habilidad matemática a pesar de que los dos géneros adquieren de forma similar los conceptos matemáticos, por ello los autores concluyen que esto puede deberse al entrenamiento matemático al que se someten los hombres. 4) Los hombres son más agresivos físicamente que las mujeres. (Rubio, 2000). En una investigación realizada por Catalina (1996) demostró con 125 estudiantes que los hombres poseían una aptitud espacial significativamente mejor que las mujeres. Estas diferencias de las capacidades espaciales se manifiestan significativamente hacia los diez años, pero luego suelen mantenerse estables a lo largo de toda la vida. Del mismo modo, las diferencias en las capacidades lingüísticas son más intensas durante los primeros años de vida, las niñas suelen hablar antes, su fluidez y articulación verbal son mejores y suelen aprender a leer y a escribir más fácilmente. Estas diferencias entre sexos tienden a disminuir a partir de la adolescencia. (Catalina, 1996).

Sin embargo, es importante destacar que autores como Lynn (1994,1999) sostienen que la inteligencia como factor general es cuatro puntos más elevada en varones adultos que en mujeres adultas. Al enfocarnos en estas diferencias, autores como Codorniu-Raga y Vigil-Colet (2003) señalan que éstas se encuentran relacionadas con aspectos modulares del cerebro y no con la capacidad general del procesamiento de información. Por ello, al evaluar estas disimilitudes se toman en cuenta pruebas de habilidades específicas y no test diseñados para medir el coeficiente de inteligencia general. Por esta misma razón, el resultado más consistente, indica que los varones obtienen puntuaciones más altas en test que implican razonamiento espacial y que las mujeres generalmente aventajan a los hombres en habilidades verbales, especialmente en la fluidez del lenguaje (Eliot & Stump, 1995 citado en Echavarrí et al, 2007).

Actualmente se piensa que estas capacidades lingüísticas y espaciales son más asimétricas en el hombre, dependiendo el lenguaje del hemisferio izquierdo y el reconocimiento espacial del derecho (Gil-Verona et al., 2002). En las mujeres ambas capacidades se encuentran distribuidas más simétricamente entre ambos hemisferios. Los datos que indican una menor asimetría del lenguaje y de las aptitudes espaciales en la mujer provienen del estudio de observaciones clínicas y del comportamiento de individuos sanos utilizando las técnicas de estimulación dióptica y bimanual (Parra et al., 2009).

Asimismo, estas investigaciones realizadas en los distintos campos han permitido desarrollar diversos modelos teóricos explicativos sobre estas diferencias sexuales en habilidades cognitivas. Estos estudios y teorías no son mutuamente excluyentes, por el contrario, pueden resultar complementarias, lo que hace pensar en la existencia de múltiples factores que interaccionan y dan como resultado dichas divergencias (Echavarrí et al., 2007).

Dimorfismo sexual en enfermedades neurodegenerativas

A partir de los estudios mencionados sobre el dimorfismo sexual tanto en el ámbito cognitivo como en el anatómico, se pretende conocer y profundizar sobre el dimorfismo sexual existente en enfermedades neurodegenerativas como lo son, por ejemplo, el Alzheimer y el Parkinson, destacando principalmente la enfermedad de Alzheimer (EA). Actualmente existen datos que indican una mayor afectación de la enfermedad de Alzheimer en un sexo sobre otro (Barroso & Junqué, 2009). por ello es importante indagar si dicha afectación en particular ocurre por alguna estructura, proceso

o evidencia que refleje un posible dimorfismo sexual en el hipocampo, ya que esta estructural cerebral es una de las que claramente se ven afectadas en el EA.

El déficit de memoria asociado al envejecimiento ha merecido especial atención porque la pérdida de memoria se considera una de las principales manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es una patología que va asociada a la edad, la mayoría de los casos se presentan en personas de más de 60 años. Aproximadamente el 1% de las personas mayores de 65 años reciben este diagnóstico y alcanza el 50% de las personas mayores de 85 años (Barroso & Junqué, 2009).

La enfermedad de Alzheimer (EA) se origina en el lóbulo temporal medial, lo que implica un inicio con características graves de alteración de la memoria declarativa, especialmente la episódica. En fases muy avanzadas afecta tanto la capacidad para registrar nueva información como la capacidad de evocar o reconocer información que se encuentra plenamente consolidada como son el lenguaje, el uso de los objetos, la capacidad de reconocer objetos comunes y personas familiares, es decir, el conjunto de toda la información que se encuentra ampliamente consolidada. La afectación del lenguaje se asocia sobre todo con la dificultad para encontrar nombres y dificultad relacionada a la comprensión la escritura de este. Se afectan las capacidades prácticas (movimientos manuales y espontáneos), las capacidades gnósicas se ven alteradas (integración de las percepciones visuoespaciales) y son las primeras en manifestarse, además, la persona afectada de EA posee una ignorancia sobre el déficit (anosognosia) de igual modo, puede cursar con cambios de personales, síntomas psiquiátricos como depresión alucinaciones y delusiones (estos últimos suelen aparecer en fases más iniciales) (Barroso & Junqué, 2009).

Respecto al sexo, algunos autores refieren una mayor proporción de mujeres afectadas, hecho que pudiese deberse a la mayor esperanza de vida del sexo femenino. También se ha asociado bajos niveles educativo y ocupacional como factores de riesgo, aunque las últimas interpretaciones serían la de la mayor reserva cognitiva de las personas con niveles altos, que compensarían los cambios neuropatológicos y retrasarían la presentación clínica del trastorno (Barroso & Junqué, 2009). Es importante destacar que durante la menopausia los estrógenos sufren un descenso significativo, por lo tanto, el cerebro femenino en esta etapa se encuentra de cierto modo desprotegido favoreciendo el desarrollo de las placas beta-amiloides (Chang, Head, Rosario, Stanczyk & Pike, 2011), ya que los estrógenos constituyen un factor protector contra la enfermedad (Giagulli, Kaufman, Vermeulen, 1996; Baumgartner, Garry, Kaiser, Morley, Morley, Patrick, Perry, Stauder, Vellas, 1997)

Los estudios con resonancia magnética han evidenciado en la EA una pérdida volumétrica del hipocampo (atrofia del hipocampo) que se correspondería con el lóbulo temporal medial del encéfalo. La atrofia hipocámpica se extiende con un patrón que sigue la trayectoria conocida de la diseminación de los ovillos neurofibrilares, a grosso modo: “En la enfermedad de Alzheimer el córtex entorrinal, una estación fundamental de la vía de entrada y salida del hipocampo, está interrumpido, ya que en las capas II y IV abundan los ovillos neurofibrilares (neuronas cuyo cuerpo celular ha perdido la arquitectura normal de sus orgánulos). La capa II del córtex entorrinal contiene grupos de neuronas que dan acceso a la vía perforante, la principal ruta de entrada al hipocampo. Más del 90% de las neuronas de la capa II del córtex entorrinal han degenerado en ovillos neurofibrilares con la consiguiente desmielinización de la vía perforante” (Barroso & Junqué, 2009).

Para entender las consecuencias de la atrofia hipocámpica, es necesario entender el funcionamiento que se conoce actualmente de esta región cerebral. El hipocampo se ubica en la cara medial del lóbulo temporal; es la porción más importante de la arquicorteza, y se destaca por ser una formación cortical enrollada hacia adentro que se curva contra la asta inferior del ventrículo lateral (Kahle & Frotscher, 2005). La formación del hipocampo se corresponde con una lamina de corteza que se encuentra curvada y recurvada, situada en la superficie medial del lóbulo. (Nolte, 2009)

El hipocampo es una estructura imprescindible para la codificación semántica y de los episodios diarios. La memoria que inicialmente depende del hipocampo y que con posterioridad estará ampliamente registrada en el neocórtex se denomina memoria declarativa. La memoria declarativa (o memoria explícita) se refiere a la capacidad para la recolección consciente de datos y eventos. Es la que habitualmente se reconoce como memorización o memoria en el lenguaje coloquial. La memoria declarativa puede contrastarse con la no declarativa (o implícita), una colección heterogénea de capacidades no conscientes que incluye el aprendizaje de habilidades y hábitos, el efecto priming y algunas formas de condicionamiento clásico. (Barroso & Junqué, 2009).

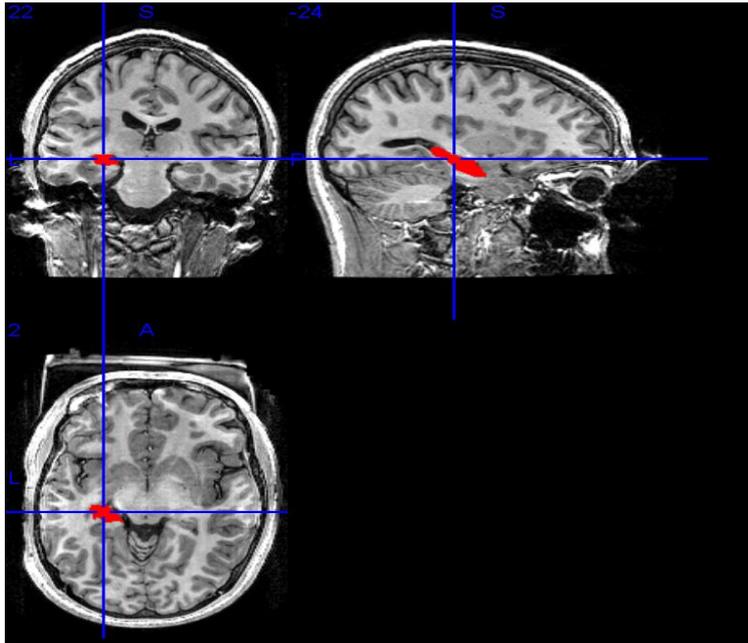


Figura 1: imagen del hipocampo izquierdo obtenida mediante el software MRICron.

Tradicionalmente se ha considerado que el hipocampo era básico para la adquisición de nueva información pero que no era imprescindible para la evocación de información muy consolidada (por ejemplo, hechos ocurridos en la infancia o adolescencia). Los datos procedentes de estudios en pacientes amnésicos que tienen las lesiones documentadas en resonancia magnética y los procedentes de los modelos animales de amnesia retrógrada continúan reforzando el modelo del hipocampo como almacén temporal de la información que acaba siempre consolidándose en el neocórtex (Bayley & Squire, 2007). Sin embargo, existen datos de RMf y algunos de casos de amnesia retrógrada que respaldan el modelo “Multiple Trace Theory” propuesto en 1997 tras analizar las alteraciones en casos de amnesia retrógrada que presentan disociaciones de la memoria autobiográfica episódica y semántica, este modelo mantiene que el hipocampo es imprescindible para la evocación de memoria episódica en todas las

circunstancias a lo largo de la vida y solamente la memoria semántica acaba siendo con el tiempo independiente del hipocampo (Addis et al., 2005). Otra función relevante que se le adjudica al hipocampo; en concreto al hipocampo derecho en humanos, es la participación tanto en los procesos de codificación como en la recuperación de la memoria topográfica, es decir, memoria espacial (Burgess et al., 1998).

No solo se ha llevado a cabo investigaciones para conocer con profundidad las funciones del hipocampo y las consecuencias en términos de lesiones en enfermedades como el Alzheimer en esta región particular del cerebro, también existe un especial interés en conocer si existen diferencias en el hipocampo relacionado a un determinado sexo tal y como se había mencionado previamente. Gracias al uso de las imágenes de resonancia magnética se han podido llevar a cabo diversos estudios que intentan responder a esta incógnita. Un estudio se encargó de comparar la morfología del cerebro de 36 sujetos de 20 a 35 años y de 33 sujetos de 60 a 85 años, en el cual se encontró que existen disminuciones relacionadas con la edad en la amígdala tanto para hombres y mujeres, pero encontró una disminución en el hipocampo solo en el grupo de mujeres (Daly et al., 1996)

Giedd et al (1996) realizando el primer estudio normativo y morfológico del lóbulo temporal y estructuras temporales mediales relacionadas en niños y adolescentes encontraron que, el volumen total del lóbulo temporal fue estable, sin embargo, el volumen de la amígdala aumento en hombres mientras que el volumen del hipocampo en aumentó en mujeres. Este resultado se puede ajustar al patrón que es consistente con la distribución de los receptores de hormonas sexuales en dichas estructuras, existiendo en la amígdala un predominio de los receptores andrógenos (Clark et al., 1988; Sholl y Kim, 1989 citado en Giedd et al., 1996) y el predominio de receptores de estrógeno en el

hipocampo (Morse et al., 1986 citado en Giedd et al., 1996). Este último dato puede ser consistente con un estudio realizado con 20 adultos jóvenes de IRM donde encontraron volúmenes de hipocampo proporcionalmente más grande en las mujeres (Caviness, Filipik, Kennedy & Richelme, 1994)

Tan, Ma, Vira, Marwha y Eliot, (2016) realizaron el primer metanálisis sobre la diferencia del volumen del hipocampo entre hombres y mujeres basados en estudios publicados de RM con participantes sanos de todas las edades. Encontraron que los hombres de todas las edades muestran un mayor volumen del hipocampo que las mujeres, sin embargo, al ajustar las diferencias individuales del volumen total del cerebro los resultados demostraron que no existen diferencias significativas en el volumen del hipocampo entre hombres y mujeres.

En otro estudio realizado por Li, Li, Wang, Li & Li (2015) analizaron a través del enfoque de la covarianza estructural las propiedades de la materia gris (Mechelli et al., 2005 citado en Li et al., 2015), de 416 sujetos de 18 a 90 años incluidos 100 con demencia leve y 316 sanos para estudiar las alteraciones de la covarianza estructural de las regiones anteriores y posteriores del hipocampo utilizando la técnica de morfometría basada en voxeles (En inglés, Voxel-Based Morphometry; VBM) lograron analizar estructuralmente las diferencias de estas regiones cerebrales mediante las imágenes de resonancia magnética estructural. Encontraron que los volúmenes de la región anterior y posterior del hipocampo aumenta ligeramente de joven a mediana edad, pero luego disminuye con el pasar de los años.

En los últimos años se ha investigado sobre los principios que influyen sobre la variabilidad estructural de las distintas áreas cerebrales en los individuos. Una posible

respuesta podría ser que la densidad de estas regiones es única en cada individuo gracias a una combinación entre factores genéticos y ambientales. De acuerdo con esto, la densidad de la materia gris no debería de covariar con otras áreas entre los individuos, sobre todo, al tener en cuenta las diferencias atribuibles al tamaño global del cerebro (Frackwiak, Friston, Mechelli & Price, 2005). En el estudio de Mechelli et al., (2005) utilizaron la técnica de morfometría basada en voxels para analizar las diferencias de las regiones cerebrales en las imágenes de resonancia magnética estructural, esta técnica utiliza una aproximación estadística paramétrica mediante la división del cerebro en voxels (decenas de miles de pequeñas regiones en varios milímetros cúbicos de tamaño) e investigar si existe covarianza en las regiones cerebrales de interés. En contraposición de la hipótesis inicial de la investigación de Mechelli et al., (2005), El presente estudio pretende comprobar si el volumen del hipocampo correlaciona con el volumen de las demás estructuras cerebrales y si existen diferencias entre ambos sexos.

2.Método

- **Participantes**

Participaron en esta investigación 60 personas, de los cuales 30 eran mujeres y 30 hombres. Los participantes han decidido colaborar en este estudio de forma totalmente voluntaria. Ambos grupos de participantes son sujetos con diferentes edades, es decir, no se ha establecido un límite concreto de edad, puesto que esta variable no se ha incluido como una variable determinante para los efectos que se pretenden estudiar.

- **Instrumentos**

- 1. Resonancia Magnética**

Se utilizó en este estudio la Resonancia Magnética (RM) para obtener las imágenes del hipocampo y de las demás estructuras cerebrales de la muestra de sujetos. La RM una técnica general que se puede utilizar para determinar la cantidad de ciertos átomos en diferentes lugares del cuerpo. Es una herramienta no invasiva que permite obtener una imagen detallada del sistema nervioso. El método principal de la resonancia magnética es alterar el campo magnético de los átomos de hidrógenos que se pueden encontrar tanto en el agua o en las moléculas grasas del cerebro a través de la emisión de una señal de radio que se emite a través de la cabeza mientras ésta está colocada entre los polos de un gran imán. Los protones (núcleo de los campos magnéticos de los átomos de hidrógenos) absorben la energía de la señal y pasan al estado de alta energía. El último paso en el proceso de obtención de una imagen de RM es orientar el gradiente del imán en muchos ángulos diferentes en relación con la cabeza y medir la cantidad de hidrógeno. Se tarda unos 15 min en tomar todas las medidas para un escanear cerebral normal.

- 2. Freesurfer**

Es un paquete de software para el análisis y visualización de datos de neuroimagen estructural y funcional de estudios transversales o longitudinales. Fue desarrollado por el laboratorio de Neuroimagen Computacional en el Centro Athinoula A. Martinos para imágenes biomédicas. FreeSurfer es el software de análisis de resonancia magnética estructural elegido para el Proyecto Human Connectome. Mediante el Freesurfer se pudo calcular el volumen del hipocampo y de las otras estructuras cerebrales.

3. MRICron

Es un visor de imágenes de formato NIfI multiplataforma. Puede cargar varias capas de imágenes, generar representaciones de volúmenes y dibujar volúmenes de interés. También proporciona dcm2ii para convertir imágenes DICOM a formato NIfTI y NPM para estadísticas.

4. Rstudio

RStudio es un entorno de desarrollo integrado para el lenguaje de programación R, dedicado a la computación estadística y gráficos. Incluye una consola, editor de sintaxis que apoya la ejecución de código, así como herramientas para el trazado, la depuración y la gestión del espacio del trabajo.

- **Diseño**

Se pretende comprobar si el sexo tiene un efecto sobre la correlación del hipocampo con el resto de las estructuras cerebrales, por lo tanto, las variables utilizadas en este análisis son las siguientes:

- Variable Independiente (VI): Sexo
- Variable Dependiente (VD): Correlación del volumen del hipocampo con el resto de las estructuras cerebrales.

- **Procedimiento y análisis**

A los participantes en primera instancia se les realizó la RMI, una vez obtenidas las imágenes de resonancia magnética se trasladaron consecutivamente al software Freesurfer donde se obtuvieron los datos de los volúmenes de las áreas cerebrales de interés. Estos datos se incorporaron en el programa Rstudio para la ejecución de los

análisis estadísticos que se corresponde con una comparación del volumen del hipocampo entre los dos hemisferios en ambos sexos y por último una comparación del volumen del hipocampo y su correlación con otras áreas (covarianza estructural) entre hombres y mujeres, realizándose en total cuatro pruebas t. Para entender la covarianza estructural o como el volumen del hipocampo correlaciona con otras estructuras cerebrales se procede a explicarlo mediante un ejemplo (véase figura 2)

	Hipocampo	Otras estructuras cerebrales		
		Amígdala	La ínsula	Área de Broca
Sujeto 1	O	O	o	O
Sujeto 2	o	o	o	o
Sujeto 3	O	O	O	o

Figura 2.

A modo de explicar con mayor profundidad el ejemplo, se puede observar que, en los sujetos existe una correlación entre el volumen del hipocampo y el volumen de la amígdala, mientras que, si se compara el volumen del hipocampo con el de la ínsula, se puede observar que no hay correlación, no covarían estructuralmente.

3.Resultados

Cuando se realizó la comparación entre hombres y mujeres se encontraron diferencias significativas en el hipocampo derecho $t(81.526)=.3.0096$, $p=0.00348$ y en el hipocampo izquierdo $t(81.689)= - 2.806$, $p=0.00629$ en las mujeres.

Sin embargo, no se encontraron diferencias entre el hemisferio derecho e izquierdo en mujeres $t(81.76) = -1.5224$, $p=0.13819$ ni entre el hemisferio derecho e izquierdo en hombres $t(81.872) = -1.3548$, $p=0.1792$

4. Discusión

En la presente investigación se aspira conocer si existe una diferencia significativa en base al sexo sobre la covarianza estructural, concretamente del hipocampo con las demás estructuras cerebrales. Parte del objetivo de este estudio se enfoca principalmente en obtener la mayor información posible sobre las redes neuronales del cerebro o conectoma humano, y así ampliar el abanico de posibles respuestas sobre la desigualdad en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, afectando como actualmente se conoce más a mujeres que a hombres (Barroso & Junqué, 2009).

De este modo, se recogieron imágenes de RM de 60 sujetos sanos (30 hombres y 30 mujeres) con el fin de analizar el volumen de la materia gris del hipocampo y del resto de regiones cerebrales mediante el software Freesurfer para su posterior análisis en Rstudio.

Los datos obtenidos fueron los siguientes: no hubo diferencias significativas entre los hemisferios en cerebros masculinos ni entre los hemisferios de cerebros femeninos. Se realizó el último contraste para analizar si la covarianza estructural del hipocampo es igual en mujeres y en hombres con el objetivo de responder la hipótesis principal de este estudio. Los resultados arrojaron diferencias significativas indicando una significación mayor de la covarianza estructural en mujeres que en hombres.

Las principales estructuras que mayor significación presentaron fueron las que se encuentran de cierto modo relacionadas con el sistema límbico siendo la amígdala, la

ínsula, el córtex cingulado anterior rostral, el surco temporal superior, el bankssts, el surco lingual, el surco supramarginal y la cisura calcarina.

En este sentido, al existir una mayor homogeneidad en las mujeres en la covarianza estructural entre el hipocampo y otras áreas se podría inferir que en el momento de la atrofia hipocámpica en la EA, las demás estructuras que correlacionan con esta región tendrán una afectación mucho más acusada, sobre todo si al hablar de la covarianza estructural se habla de conexiones o patrones neuronales. De este modo, las mujeres presentarían una mayor sintomatología de la enfermedad mientras que los hombres al presentar menor covarianza, hay menor conexiones entre el hipocampo y el resto de las áreas y por tanto una sintomatología más leve lo que llevaría a una menor cifra de diagnóstico. Un factor importante que se debe de tener en cuenta es la disminución de los estrógenos en las mujeres cuando se encuentran en la etapa de la menopausia, dicha disminución favorece el desarrollo de las placas beta-amiloides (Chang, Head, Rosario, Stanczyk & Pike, 2011) ya que los estrógenos constituyen un factor protector contra la enfermedad (Giagulli, Kaufman, Vermeulen, 1996; Baumgartner, Garry, Kaiser, Morley, Morley, Patrick, Perry, Stauder, Vellas, 1997)

Es importante destacar que este estudio contiene una muestra pequeña: 60 sujetos donde el intervalo de edad no es muy extenso. Además, es una muestra conformada exclusivamente por personas sanas, no permitiendo tener en cuenta individuos previamente diagnosticados para analizar posibles diferencias en la covarianza estructural. Sería recomendable para futuras investigaciones no solo estudiar el efecto del sexo en la covarianza estructural, sino el efecto de la edad más el sexo y las vivencias personales de los individuos. Sin embargo, no dejan de ser resultados interesantes que profundizan sobre el conocimiento que se tiene actualmente de las redes neuronales o

conectoma humano, buscando conocer y entender el funcionamiento y las consecuencias de estas estructuras que covarían ante enfermedades como la del Alzheimer. Se invita a futuras investigaciones atender a las limitaciones anteriormente mencionadas para obtener resultados más esclarecedores.

5.BIBLIOGRAFÍA

- Addis, D., Gilboa, A., Grafy, C., Levine, B., McAndrews, M., Moscovitch, M., Nadel, L., Rosenbaum, R., Wetmacott, R., Winocur, G. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of anatomy*, 207(1), 35-66. doi: 10.1111/.1469-7580.2005.00421.x
- Alavi, A., Arnold, S., Gur, RC., Gur, RE., Mozley, L., Mozley, P., Resnick, S. (1995). Sex differences in regional cerebral glucose metabolism during a resting state. *Science*, 267 (5197), 528-31.
- Alvarez-Alfagame, I., Barbosa, M., Boget, J., De Paz, F., Gil-Verona, J., Lopez, A., Macías, J., Maniega, M., Pastor, J., Rami-Gonzales, L., Román, J. (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.
- Arrighi, A. A. (2012). Dimorfismo sexual humano. *Revista de la Asociación Médica Argentina*, 125(1).
- Barroso, J. D., y Nieto, Antonieta (2009). Asimetría cerebral. En C. Junqué y J. Barroso (coords). *Manual de neuropsicología* (pp. 61-92). Madrid, España: Síntesis.
- Basurto, N., Espinoza, V., García, A., Nájera, J., Ortíz, S., Parra, L., Pérez, D., Rivas, R. (2009). Las diferencias anatómicas cerebrales que implican diferencias funcionales (1ª de dos partes). *Revista de la facultad de Medicina UMAN*, 52(4), 177-181.
- Baumgartner, R., Garry, P., Kaiser, F., Morley, J., Morley, P., Patrick, P., Perry, H., Stauder, P., Vellas, B. (1997). Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormones, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*, 46(4), 410-3.
- Bausela, Herreras, E. (2016). Colom, R y Zara, M. (2004). La psicología de las diferencias de sexo. Madrid: Biblioteca Nueva, 429.. *Indivisa. Boletín de Estudios e Investigación*, (16), 215-217.

- Bear, M. (2008). *Neurociencia La exploración del cerebro*. Barcelona, España: Wolters Kluwer.
- Burgess, N., Donett, J., Fracoweak, R., Frith, C., Maguire, E., O'Keefe, J. (1998). Knowing Where and Getting There: A Human Navigation Network. *Science*, 280(5365), 921-924.
- Cabestrero, R., Maestú, F., Ríos, M. (2008). *Neuroimagen técnicas y procesos cognitivos*. Barcelona, España: Masson.
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 477-84. doi: 10.1038/nrn1909
- Cavinees, V., Filipek, P., Kennedy, D., Richerlme, C. (1994). The Young Adult Human Brain: An MRI-based Morphometric Analysis. *Cerebral cortex*, 4, 344-360.
- Codorniu-Raga, M. J. & Vigil-Colet A. (2003). Sex Differences in Psychometric and Chronometric Measures of Intelligence among Young Adolescents. *Personality and Individual Differences*, 35, 681-68.
- Cohen-Kettenis, P., Hausmann, M., Slabbekoorn, P., Van Goozen, S. (200). Sex Hormones Affect Spatial Abilities During the Menstrual Cycle. *Behavioral Neuroscience*, 114(4), 1245-1250.
- DuPre, E., & Spreng, R. N. (2017). Structural covariance networks across the life span, from 6 to 94 years of age. *Network Neuroscience*, 1(3), 302–323. https://doi.org/10.1162/netn_a_00016
- Echevarri, M., Godoy, J., Olaz, F. (2007). Diferencias de género en habilidades cognitivas y rendimiento académico en estudiantes universitarios, *University Pyschology Bogotá*, 6(2), 319-329.
- Giagulli, V., Kaufman, J., Vermeulen, A. (1996). Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *The journal of clinical endrocrinology and metabolism*, 81(5), 1821-6.
- Giedd, J., Hamburger, S., Kaysen, D., Lange, N., Rajapaske, J., Rapoport, J., Varituzis, C., Vauss, Y. (1996). Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala and Hippocampus in Normal Human Development: Ages 4-18 yeas. *The journal of comparative Neurology*, 366, 223-230
- Good, M (2002). Spatial Memory and Hippocampal Function: Where are we now? *Psicológica*, 23(1),199-138.

- Horman, M. (1988). Sexual differentiation of the human hypothalamus: ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Developmental Brain Research*, 44(2), 314-318
- Jacklin, c., Maccoboy, E. (1975). *The psychology of sex differences*. Standford, CA: Standford University Press.
- Jiao, Y., Lu, Z., Tang, J., Wang, X. (2013). Gender versus brain size effects on subcortical gray matter volumes in the human brain. *Neuroscience letters*, 556, 79-83. doi: 10.1016/j.neulet.2013.09.060.
- Junqué, C., Jurado, M.Á (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué y J. Barroso (coords.), *Manual de Neuropsicología* (pp.225-251). España: Síntesis.
- Li, X., Li, Q., Wang, X., Li, D., Li, S. (2018). Differential age-related changes in structural covariance networks of human anterior and posterior hippocampus. *Frontiers in physiology*, 9(518). doi: 10.3389/fphys.2018.00518
- 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.
- Murphy, D.G.M., C. DeCark A.R. McIntosh, E.Dab, J. Szczepanik, M.B. Schapiro, S.I.Rapoport, B. Horwitz (1996). Sex differences in human brain morphometry: A quantitative in vivo magnetic resonance imaging study on the effect of aging. *Arch. Gen. Psychiatry* (in press),
- Partiman, T., Swaab, D. (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex age and dementia. *Brain Research*, 342(1), 37-44.
- Rivera, J. (1998). Dimorfismo sexual en el cerebro. *Ciencia al día*, 1(2), 1-13.
- Rosario, E., Pike, C. (2008). Androgen regulation of β -amyloid protein and the risk of Alzheimer's disease. *Brain Research Reviews*, 57(2), 444-453.
- Rosario, E.R., Chang, L., Head, E.H., Stanczyk, F.Z., Pike, C.J. (2011). Brain levels of steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 603-13. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.008
- Ward, Jaime. (2015). *The Student's Guide to Cognitive Neuroscience*. New York, Estados Unidos: Psychology Press.

6.Anexo

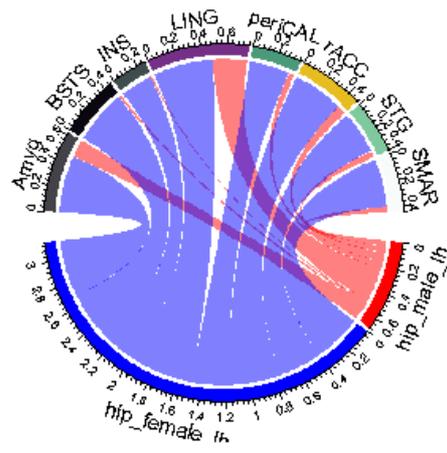


Figura 3. Diferencias en la covarianza estructural del hipocampo entre hombres y mujeres.