

Dimorfismo sexual y su relación con la Enfermedad de Alzheimer

Sexual dimorphism and its relationship to Alzheimer's disease

Manuel Martín González

Noelia Pérez Gil

Tutor: Niels Janssen

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

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
METODOLOGÍA.....	11
Participantes.....	11
Materiales.....	12
Diseño.....	14
Procedimiento y análisis de datos.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

RESUMEN

En la actualidad, la Enfermedad de Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia en el mundo. Esta enfermedad afecta de manera desigual a hombres y a mujeres y está estrechamente relacionada con el hipocampo. Por ello, este estudio se centra en comprobar si existen diferencias sexuales en el hipocampo, pudiendo entender mejor por qué existen tales diferencias en enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se han escogido imágenes cerebrales por resonancia magnética de 60 personas, 30 hombres y 30 mujeres de edades comprendidas entre los 19 y 60 años. Una vez obtenidas las imágenes, se realizaron dos análisis: primero se comparó los volúmenes del hipocampo entre hombres y mujeres, encontrando diferencias sexuales en el volumen de éste, y, en segundo lugar, se comparó el volumen del hipocampo en ambos sexos teniendo en cuenta el volumen total del cerebro, en el que se encontró que no existen diferencias cuando se tiene en cuenta esta variable.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, diferencias sexuales, hipocampo, volumen, resonancia magnética, análisis.

ABSTRACT

Today, Alzheimer's disease is one of the most prevalent neurodegenerative diseases in the world. This disease unequally affects men and women and is closely related to the hippocampus. Therefore, this study focuses on checking for sexual differences in the hippocampus, being able to better understand why there are such differences in neurological diseases, such as Alzheimer's disease. To do this, brain magnetic resonance imaging of 60 people, 30 men and 30 women between the ages of 19 and 60 years has been chosen. Once the images were obtained, two analyses were performed: first the volumes of the hippocampus were compared between men and women, finding sexual differences in the volume of the hippocampus, and secondly, the volume of the hippocampus in both sexes was compared taking into account counts the total volume of the brain, in which it was found that there are no differences when considering this variable.

Keywords: Alzheimer's disease, sexual differences, hippocampus, volume, magnetic resonance, analyses.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, España es uno de los países del mundo que está en la cabecera con mayor prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA). Las cifras son alarmantes, ya que, de cada 10 personas españolas fallecidas, 7 son mujeres. ¿Por qué esta enfermedad neurodegenerativa afecta de forma diferente a hombres y mujeres? Está establecido que el cerebro es la base de la mente y que existen diferencias anatómicas y funcionales entre los dos hemisferios que lo forman. De esta manera, se le ha dado importancia a la influencia de las diferencias sexuales en la neuropsicología de la cognición. Esto es un tema muy discutido, pues se debate si las diferencias sexuales en las aptitudes cognitivas se deben principalmente a una organización mental diferente entre ambos sexos. No obstante, aún no existen estudios concluyentes, pero sí que existe una gran cantidad de información y datos que señalan que, en algunas diferencias cognitivas entre mujeres y hombres, los factores biológicos desempeñan una labor muy importante. Estas diferencias sexuales también están implicadas en distintas estructuras cerebrales, principalmente en el hipocampo y en la corteza entorrinal, pero también en estructuras como el hipotálamo, los núcleos septales y el giro cingular, entre otros.

El término “dimorfismo sexual” en los seres humanos se utiliza para explicar las características biológicas diferentes (en promedio) entre el sexo masculino y femenino. Estas características provienen de la determinación genética y desde la diferencia en la acción hormonal entre hombre y mujeres (Gil Verona et al., 2003).

Por lo tanto, a la hora de explicar los rasgos dimórficos entre ambos sexos, no existen dudas con respecto a la actividad de los genes de los cromosomas sexuales. En los últimos años se han hecho numerosas investigaciones que centran su atención en la implicación de los autosomas en la diferenciación sexual. Ambos sexos comparten el

genoma autosómico, al igual que la secuencia DNA, la frecuencia de los polimorfismos y la estructura de los genes que no se distinguen entre los sexos. De esta forma se podría aceptar que sexualmente, el genoma regulatorio (conjunto total de las diferentes moléculas de DNA) es dimórfico (Arrighi, 2012). Por ello, se da más importancia a la regulación de los genes antes que al contenido genético, donde esa diferencia sexual está presente en la mayoría de los dimorfismos fenotípicos.

Los dimorfismos sexuales varían entre las diferentes especies. Localizarlos en el cerebro no es sencillo. Hasta el momento, los dimorfismos del cerebro humano que se han encontrado son pequeños, sutiles, escasos y con funciones desconocidas. Las diferencias existentes entre el cerebro humano femenino y el masculino tienen tendencia a variar sobre un continuo, mostrando un gran solapamiento (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Sin embargo, en otras especies no humanas, los dimorfismos pueden ser mejor explicados gracias a las diferencias que existen en las conductas sexuales.

Las investigaciones con ratas han sido clave para determinar el dimorfismo sexual en procesos cognitivos. En las ratas, el dimorfismo sexual cerebral se produce inmediatamente después del nacimiento, a diferencia de los seres humanos que se realiza en la etapa fetal. Gracias a esto, los estudios son más sencillos de llevar a cabo (García García, 2003).

El comportamiento reproductor depende del hipotálamo. Diversas investigaciones han hallado que el área basal del hipotálamo es menor en hembras con respecto a los ratones machos. Este incremento se debe a los andrógenos en periodos prenatal y postnatal. En el cerebro de seres humanos se han encontrado tales diferencias. Las

consecuencias de la exposición temprana de las hormonas sexuales no sólo explican el comportamiento sexual o reproductor sino, además, reflejan otro tipo de comportamientos distintivos entre mujeres y hombres, como reconocimiento de patrones, velocidad perceptiva, orientación espacial, fluidez verbal, etc. Estos comportamientos se han podido estudiar en el ser humano y en diferentes especies de mamíferos (García García, 2003).

Con respecto a esto, se han realizado estudios donde se han expuesto a niñas en el periodo prenatal a altas dosis de andrógenos. Estos estudios demostraron diferencias en su desarrollo, tal y como se mencionó, en la resolución de problemas, velocidad perceptiva, orientación espacial, etc. (García García, 2003).

Los dimorfismos sexuales más evidentes en el cerebro de los mamíferos se encuentran en el tercer ventrículo, dentro del área preóptica del hipotálamo anterior, pues esta zona parece que ejerce una labor importante en las conductas reproductoras. En el hipotálamo anterior existen cuatro agrupaciones de neuronas llamadas núcleos intersticiales (NIHA). En diversas investigaciones se ha encontrado que, en los hombres, el NIHA-1, el NIHA-2 y el NIHA-3 son más grandes que en las mujeres (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Otros estudios difieren si el NIHA-1 es dimórfico o no. El más claro se da en el NIHA-3.

Las pistas sobre la participación de los NIHA en la conducta sexual, de momento no son concluyentes, de la misma manera que otros dimorfismos cerebrales fuera del hipotálamo. Por ejemplo, en distintas investigaciones se ha hallado que, en los hombres, el cuerpo calloso es más grande, pero quizás esto se deba a que el cerebro de los varones (y su cuerpo) es sutilmente más grande que el de las mujeres (Bear, Connors & Paradiso, 2016). En otros estudios, el extremo posterior del cuerpo calloso, llamado esplenio, es superior en mujeres que en hombres. Los dimorfismos sexuales del cerebro humano son

difíciles de evidenciar, ya que los cerebros de ambos sexos son muy parecidos y debido a que existen diferencias individuales en diversas poblaciones de cerebros masculinos y femeninos. De manera que, para concretar los motivos de la conducta sexual dimórfica, es imprescindible estudiar los patrones de las conexiones sexuales, la neuroquímica del cerebro y cómo influyen las hormonas relacionadas con el sexo en el desarrollo y funcionamiento cerebral (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

El funcionamiento cerebral y las capacidades mentales de hombres y mujeres muestran diferencias cognitivas. Existe un amplio espectro, que abarca desde actos reflejos hasta comportamientos más complejos, para explicar estas diferencias. Como ya se mencionó, las hormonas sexuales y los procesos bioquímicos en el cerebro de ambos sexos son distintos y varían mucho. Pero también es importante tener en cuenta las experiencias y los aprendizajes en los contextos socioculturales, ya que conforman el cerebro de cada persona causando comportamientos y capacidades propias y diferenciales entre mujeres y hombres (Bear, Connors & Paradiso, 2016).

Singularmente, la neuropsicología y las neurociencias se han ubicado en la vanguardia de la investigación. Las técnicas de neuroimagen han permitido observar y realizar experimentos innovadores sobre procesos perceptivos, motrices, cognitivos, lingüísticos y emocionales del ser humano (García García, 2003).

Aunque también es necesario, para estudiar el dimorfismo sexual en el cerebro, tener en cuenta las enfermedades neurodegenerativas. Éstas se clasifican dependiendo de las manifestaciones clínicas, distinguiéndose aquellas que lo hacen especialmente con un síndrome demencial. La enfermedad de Alzheimer es el ejemplo más claro, además de las que se manifiestan con trastornos del movimiento y la postura, como en la enfermedad de Parkinson, las que tienen un desarrollo con ataxia progresiva, la atrofia

olivopontocerebelosa, la atrofia muscular, y otras con manifestaciones diferentes (García García, 2003).

La EA es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central (SNC) que afecta de manera progresiva al hipocampo, a la corteza entorrinal y transentorrinal, la amígdala, el núcleo basal de Meynert, las regiones profundas del lóbulo temporal, los núcleos del tronco encéfalo y, de forma leve, a la neocorteza (Deus, Deví y Sáinz, 2018).

Esta afectación se desarrolla a lo largo de muchos años. La enfermedad es asintomática en las primeras fases; en las fases intermedias se observa un determinado deterioro neuropsicológico; y exclusivamente en las fases avanzadas es donde evoluciona el síndrome de demencia (Deus et al., 2018).

Una de las técnicas neurorradiológicas más utilizadas es la resonancia magnética (RM) craneal tanto en investigación como en el diagnóstico clínico de la EA, debido a la resolución espacial y la versatilidad de esta técnica, pudiendo así, determinar con una mayor exactitud distintas estructuras cerebrales. También por la capacidad de poder determinar lesiones cerebrales isquémicas y de la sustancia blanca (de Pipaón & Larumbe, 2001). A partir de la RM craneal se puede determinar una atrofia bilateral del lóbulo temporal medial que daña especialmente a la corteza entorrinal y al hipocampo, en los estadios tempranos (Weiner et al., 2017).

Aunque es necesario tener en cuenta que la especificidad de la atrofia del lóbulo temporal medial disminuye con la edad debido a la relación entre una atrofia determinada del hipocampo y el envejecimiento normal. Por lo tanto, no es conveniente utilizar como único elemento diagnóstico el grado de atrofia en el hipocampo hallado visualmente e, incluso, debe ajustarse al análisis clínico (Weiner et al., 2017).

Unos cinco años antes de la evaluación clínica de la EA, la atrofia del hipocampo comienza a desarrollarse de forma progresiva, de manera que se puede confirmar una pérdida del 10% de su volumen tres años antes del diagnóstico. Indudablemente, la pérdida de volumen de la corteza entorrinal y del hipocampo o de sustancia gris son un claro ejemplo de la progresión del deterioro cognitivo leve de la EA (Rathore et al., 2017; Valkanova & Ebmeier, 2014; Weiner et al., 2017).

De esta forma, para confirmar un diagnóstico de la EA definitivo es necesaria una exploración neuropatológica post-mortem (Alberca & López-Pousa, 2011; Jack et al., 2011; Sacuiu, 2016).

Este deterioro cognitivo tiene un comienzo insidioso y gradual, de meses o años de desarrollo, con un diagnóstico neuropsicológico explicado por la tríada o síndrome afasapraxoagnóstico. También es explicado por una alteración de las funciones ejecutivas y de la memoria declarativa y cambios psicopatológicos que describen una afectación neocortical difusa, que influye a ambas encrucijadas temporoparietales y límbica (Amirrad et al., 2017; Erkkinen, Kim & Geswichwind, 2017; Scheltens et al., 2017).

El hipocampo es un foco principal del análisis volumétrico basado en la RM en sujetos sanos, trastornos cognitivos y afecciones neuropsiquiátricas. Las mediciones del volumen del hipocampo pueden ayudar al diagnóstico de la EA (Kantarci et al., 2002). El hipocampo es una de las estructuras cerebrales más preservadas en las diferentes especies, englobando a mamíferos, reptiles, peces teleósteos y aves. Esta estructura es la zona principal de la arquicorteza. Se encuentra localizado a un nivel profundo de la cara medial de la corteza temporal y protegido por el giro parahipocampal. Mantiene un vínculo directo con el olfato. El hipocampo de los mamíferos recibe impulsos visuales, auditivos, táctiles, viscerales y olfatorios. Se trata de un órgano integrador que interviene en las

funciones endocrinas, viscerales y emocionales gracias a su relación con el hipotálamo, los núcleos septales y el giro cingular (Frotscher, 2008).

A pesar de que es importante el hipocampo debido a que es una de las estructuras más afectadas en esta enfermedad, en algunos estudios, también se ha tenido en cuenta el tamaño del cerebro, pero de una forma ambigua ya que éste ha sido un parámetro difícil con el que trabajar. En los análisis postmortem, la gran variabilidad en el tamaño del cerebro es inevitable. Además, los métodos aplicables al tejido neuropatológico son tan tediosos y consumen tanto tiempo que rara vez se alcanzan tamaños de muestra adecuados (Filipek et al., 1989).

Bastantes estudios en los que se han investigado las diferencias de volumen cerebral entre ambos sexos no han controlado esta variable. En cambio, en otros estudios mucho más precisos han evidenciado que al controlar esta variable e incluirla en los análisis estadísticos, las diferencias volumétricas relacionadas con el sexo se atenúan (Rijpkema et al., 2012).

Se ha encontrado que el cerebro de las mujeres es alrededor de un 10% más pequeño que el cerebro de los hombres (Zatz, Jernigan y Ahumada, 1982; Swaab & Hofman, 1984). También se encontrado que existe dimorfismo sexual en zonas como el cuerpo calloso humano y en la cisura de Silvio (Risse et al., 1989; Witelson, 1989; Kimura, 1992; Steinmetz et al., 1992; Witelson & Kigar, 1992).

Como mostraba Filipek (1994) en su investigación, su objetivo era comprobar si el cerebro femenino era más pequeño que el masculino. Lo hizo a partir de imágenes de RM craneal y medidas morfolométricas. Se encontró que los cerebros masculinos eran

más grandes en volumen que los cerebros femeninos, una diferencia que alcanzó importancia para el cerebelo, pero no para el volumen del hemisferio cerebral.

En otro estudio de Giedd (1996) se examinó la relación entre la forma y la función cerebral en niños y adolescentes con discapacidades neuropsiquiátricamente y sanos. Se estudió el lóbulo temporal y de las estructuras temporales mediales. Se encontró un alto grado de variabilidad en todas las estructuras que se midieron. El volumen total del lóbulo temporal fue similar. El volumen de la amígdala era mayor en los hombres, mientras que el volumen del hipocampo fue mayor en las mujeres. Esto es congruente con la distribución de receptores de las hormonas sexuales para estas estructuras, como la amígdala que tiene un predominio de los receptores de andrógenos (Clark, MacLusky & Goldman-Rakic, 1988; Sholl & Kim, 1989) y el hipocampo que tiene un predominio de los receptores de estrógeno (Morse et al., 1986).

Ante todos estos estudios que centran su atención en el tamaño del cerebro y siguiendo la dirección de los estudios realizados por Rijpkema et al. (2012) y por otros autores mencionados previamente, es necesario destacar la importancia de controlar el tamaño del cerebro para relacionar las medidas de volumen cerebral entre hombres y mujeres. Por ello, este trabajo estará encaminado a seguir esta línea de investigación, centrado en validar las hipótesis planteadas. Como se ha podido ver, el tamaño total del cerebro es un parámetro a tener en cuenta a la hora de estudiar las diferencias sexuales existentes en el hipocampo. De esta forma se podrá entender mejor por qué existen diferencias en enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, entre hombres y mujeres.

Por lo tanto, con este trabajo se pretende analizar los datos obtenidos a partir de imágenes estructurales por resonancia magnética (IRM) en 3D en las que se puede

observar la sustancia gris y la sustancia blanca, de 60 personas con el objetivo de comparar el volumen del hipocampo de hombres y mujeres, controlando la edad y el efecto del tamaño craneal total. Una vez se recojan todos estos datos se intentarán validar la siguiente hipótesis: ¿El volumen del hipocampo es mayor en hombres que en mujeres?

METODOLOGÍA

Participantes

En el estudio participaron sesenta personas, de los cuales treinta eran hombres y treinta eran mujeres con edades comprendidas entre los 19 y los 60 años, donde la media de edad de los hombres ha sido 28,9 (dt = 11,7) y la de las mujeres 27,3 (dt = 10,5). (Tabla 1). Como se trata de una muestra relativamente joven, se han controlado las edades en ambos sexos. Todos los participantes eran residentes en Tenerife, hispanohablantes, sanos, sin un tratamiento médico con fármacos y con lateralidad derecha, a excepción de una mujer que indicó ser ambidiestra. De esta forma, para comprobar la no existencia de diferencias significativas entre las medias de las edades entre hombres y mujeres se ha realizado una prueba t: $t(58)=0.56$, $p=0.58$.

Tabla 1

Medias de edad de los participantes.

Sexo	N	Media de edad	Desviación típica
Hombres	30	28,9	11,7
Mujeres	30	27,3	10,5

Materiales

Para la realización de este estudio se han utilizado diferentes materiales e instrumentos: IRM, el programa FreeSurfer v6.0, RStudio y MRIcron.

- Imágenes por Resonancia Magnética (IRM)

Se han obtenido las imágenes de los cerebros de todos los participantes a través de resonancia magnética (RM). Es una de las técnicas de imagen más utilizadas en estudios estructurales debido a su gran resolución espacial y por la sencillez y la precisión para fusionar imágenes funcionales con imágenes estructurales. Es una técnica inocua y se puede utilizar en sujetos sanos tantas veces como sea necesario. A pesar de estar en primer lugar actualmente con respecto a otras técnicas utilizadas, la RM es una técnica difícil ya que necesita aparatos de alta calidad y de elevado coste. Además, los métodos de adquisición y diseño de los experimentos son complejos por lo que se requiere un gran conocimiento sobre la informática, la física y la estadística.

- FreeSurfer v6.0

Para poder analizar las imágenes obtenidas por RM de todos los participantes, se ha utilizado el programa FreeSurfer v6.0. Se trata de un paquete de software para el análisis y visualización de datos estructurales y funcionales de neuroimagen a partir de estudios transversales o longitudinales. Este programa analiza los datos obtenidos a partir de IRM de los participantes. Por lo tanto, se trata de una herramienta que facilita la visualización de regiones funcionales de la corteza cerebral y permite analizar el volumen

y la superficie de diferentes estructuras cerebrales, en este caso, del hipocampo. (Figura 1).

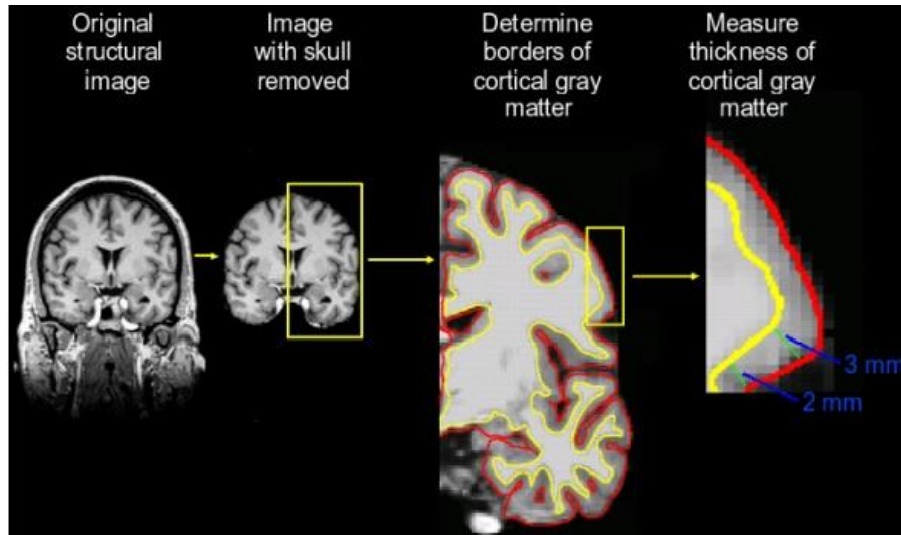


Figura 1. Proceso de análisis volumétrico de la sustancia gris. Fuente: Centro Athinoula A. Martinos para imágenes biomédicas.

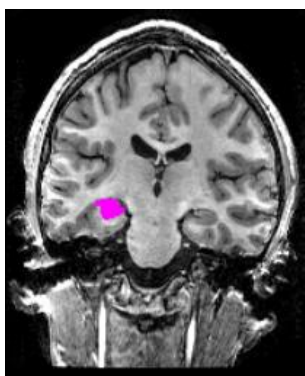
- RStudio

Para realizar los análisis estadísticos de los datos se utilizó el programa RStudio. Este programa utiliza un lenguaje de programación R y con él se realizaron los análisis de regresión simple y regresión múltiple. Incluye una consola, un editor de sintaxis y muchas otras herramientas para el trazado, la depuración y la gestión del espacio de trabajo. R funciona a partir de librerías que permiten llevar a cabo los diferentes análisis de datos. Este programa está disponible para sistemas operativos como Windows, Mac y Linux.

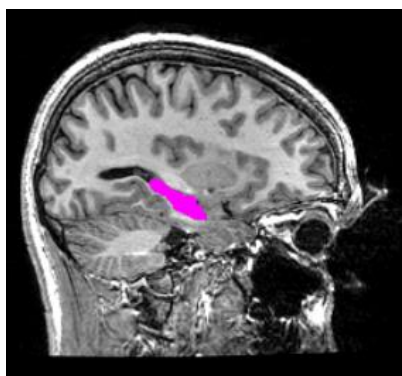
- MRICron

Se utilizó el programa MRICron para visualizar las imágenes de los cerebros de los participantes, en concreto, la estructura del hipocampo. Cuenta con un formato multiplataforma y es capaz de cargar varias capas de imágenes médicas, generar representaciones de volumen y dibujar volúmenes de interés. Además, facilita convertir imágenes digitales al formato NIfTI y NPM para imágenes estadísticas, soportando formatos HDR, NII y VOI, lo que le permite analizar escaneos, rayos X y otros archivos similares con el mínimo esfuerzo. (Figura 2).

CORTE CORONAL



CORTE SAGITAL



CORTE TRANSVERSAL

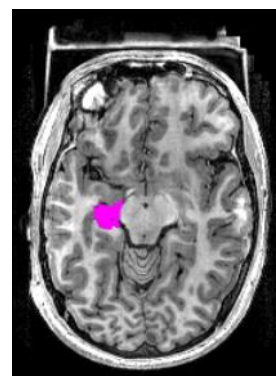


Figura 2. Cerebro de un sujeto con tres cortes de la región anatómica del hipocampo por el programa MRICron.

Diseño

La variable independiente en este estudio es el “sexo biológico” que consta de dos niveles: hombres (N=30) y mujeres (N=30), y la variable dependiente es el “volumen”. Las variables de manipulación (de control) han sido el “volumen intracraneal total” pues, en general, el cerebro de los hombres es más grande que el de las mujeres, y la “edad” ya

que se trata de un grupo relativamente joven, por lo que se han controlado las edades en ambos sexos a partir de dos niveles: jóvenes (N=15) y mayores (N=15).

Procedimiento y análisis de datos

Las personas que participaron en este estudio se sometieron a una resonancia magnética con el fin de obtener imágenes estructurales de la anatomía de sus cerebros. A partir de esta técnica no invasiva es posible detectar y determinar ciertas patologías que generen cambios en la morfología del cerebro. Una vez obtenidas estas imágenes, éstas se utilizaron para recoger los datos con los que se trabajó en esta investigación a través del programa FreeSurfer v6.0. Se trata de un software que posibilita visualizar y analizar los datos que se obtienen a través de neuroimagen funcional y estructural, es decir, el programa permite obtener las medidas en volumen de las diferentes estructuras del cerebro, eliminando lo que no pertenece a estas estructuras y delimitando las estructuras necesarias para el estudio. Concretamente, detalla el volumen de la sustancia blanca y de la sustancia gris de cada área cerebral dependiendo de la intensidad de cada una.

Tras realizar todo este procedimiento, se obtuvieron las medidas de todas las áreas corticales y subcorticales, entre ellas la del hipocampo y las medidas del espacio intracraneal total (eTIV) de cada participante, debido a que el programa FreeSurfer v6.0 ofrece una aproximación del volumen intracraneal total sirviendo, así, como variable de manipulación en los análisis estadísticos de los datos.

A partir de una hoja de cálculo del programa Excel, se organizaron todos los datos obtenidos de los participantes (sujeto, sexo, edad y lateralidad), se calcularon los

promedios de edad de los dos sexos y se realizó una prueba t para comprobar la no existencia de diferencias significativas entre las medias de las edades.

Una vez recogidos todos estos datos y con el fin de confirmar las hipótesis planteadas en esta investigación, se procedió a analizarlos a través del programa estadístico RStudio. Para este análisis se procedió a modificar la base de datos y a obtener los valores correspondientes al área de interés en este estudio, en este caso, del hipocampo. Se ha utilizado un archivo (script de datos) llamado “reading_asegstats.R” que contiene las medidas volumétricas, separadas por hemisferio derecho y hemisferio izquierdo, de las diferentes estructuras subcorticales de los cerebros de los participantes.

Habiendo obtenido estos datos, se realizaron dos tipos de modelos: un modelo de regresión simple “`mod = lm (volume ~ sexo, data = hippo)`” en el que se analizó la relación entre el volumen del hipocampo y el sexo, y un modelo de regresión múltiple “`mod = (volume ~ sexo + eTIV, data = hippo)`” en el que se estudió la relación entre el sexo, el volumen total de cerebro y el volumen del hipocampo.

Finalmente, para obtener las diferentes imágenes de neuroimagen, en concreto, de la estructura del hipocampo, se utilizó el programa MRICron. Este programa es capaz de cargar varias capas de imágenes, generar representaciones de volumen y dibujar volúmenes de las estructuras de interés, en concreto, del hipocampo.

RESULTADOS

Observando los resultados de la regresión simple, que se realizó con el objetivo de establecer una correlación entre el sexo y el volumen del hipocampo, se observa un efecto significativo $t(118)=6.72$, $p<0.001$. Por lo que podemos afirmar que existen diferencias significativas entre el volumen del hipocampo y el sexo. (Tabla 2). (Figura 3).

Tabla 2

Resultado del análisis del efecto del sexo en relación al volumen del hipocampo.

Variable	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	3883.01	45.17	85.961	<0,001
SexoV	429.22	63.88	6.719	<0,001

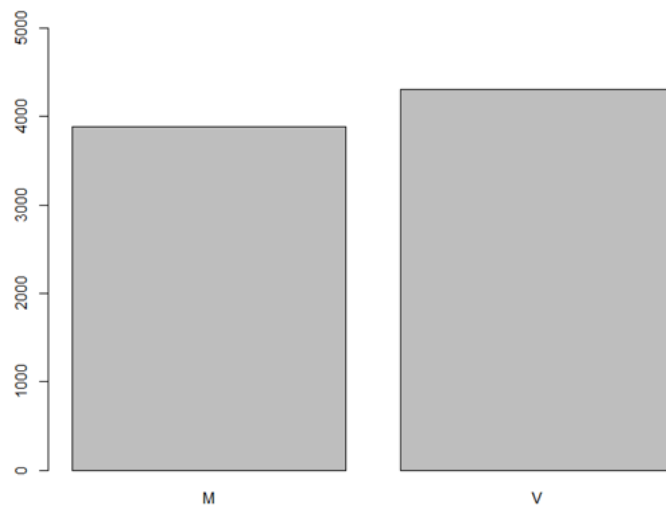


Figura 3. Medias del volumen del hipocampo de hombres y mujeres con efecto del sexo.

En cuanto al modelo de regresión múltiple realizado con el volumen total del cerebro como variable, se encontró una relación no significativa en la variable de sexo, $t(117)=0.771$, $p>0.05$. Se podría afirmar que no existen diferencias significativas entre volumen del hipocampo si se tiene en cuenta el volumen total. (Tabla 3). (Figura 4).

Tabla 3

Resultado del análisis del efecto sexo por volumen total.

Variable	Estimate	Std. Error	t-value	p-value
Intercept	1697.5071478	309.3398926	5.488	<0,001
SexoV	57.6788084	74.8062061	0.771	0.442
eTIV	0.0014982	0.0002105	7.119	<0,001

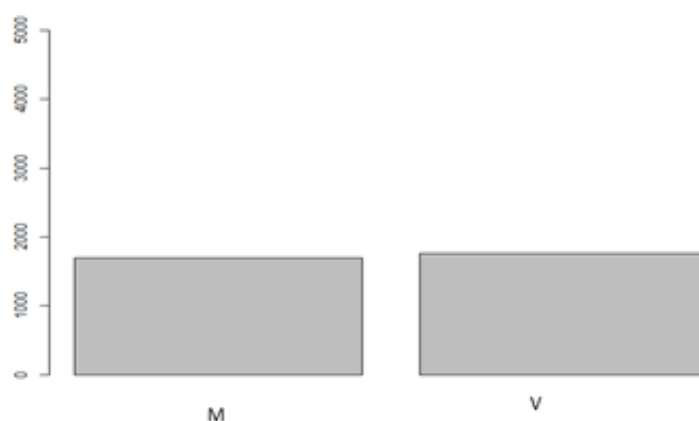


Figura 4. Medias del volumen del hipocampo de hombres y mujeres con efecto del sexo y del volumen total del cerebro.

DISCUSIÓN

Siguiendo el objetivo de esta investigación, para comprobar si existen diferencias sexuales en el hipocampo y si se podrá entender mejor por qué existen diferencias en enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, entre hombres y mujeres, se ha tenido en cuenta el tamaño total del cerebro a la hora de estudiar estas diferencias. Para ello, se ha escogido una población de sesenta personas, treinta hombres y treinta mujeres de edades comprendidas entre los 19 y 60 años. Cada uno de ellos fue sometido a una resonancia magnética.

Una vez obtenidas las imágenes de RM y las medidas volumétricas de las diferentes estructuras gracias al programa FreeSurfer v6.0, se han realizado dos análisis a través del programa estadístico RStudio: uno de Regresión Simple en el que se comparan los volúmenes del hipocampo de un grupo de hombres con los volúmenes del hipocampo de un grupo de mujeres; y otro de Regresión Múltiple en el que se compara el volumen del hipocampo en ambos sexos teniendo en cuenta el volumen total del cerebro.

En relación con los resultados, en el primer análisis se obtuvieron diferencias significativas entre el volumen del hipocampo y el sexo. Esto se puede explicar debido a que no se ha tenido en cuenta el volumen total del cerebro en este modelo, siendo el volumen del hipocampo de los hombres mayor que el de las mujeres. Tras realizar el segundo análisis y teniendo en cuenta este parámetro, se obtuvo una puntuación no significativa, es decir, no se han encontrado diferencias significativas entre el volumen del hipocampo si tenemos en cuenta el volumen total del cerebro en ambos sexos.

En cuanto a los estudios previos realizados en esta línea de investigación, aunque muchos autores difieren en sus conclusiones, otros han encontrado resultados semejantes a los obtenidos en este estudio. Sin embargo, estos se distinguen en varios aspectos.

En estudios como los realizados por Rijpkema et al. (2012) se ha evidenciado que controlar la variable del volumen total del cerebro e incluirla en los análisis estadísticos, esas diferencias volumétricas relacionadas con el sexo se atenúan. De igual forma, sucede en este estudio, pues controlando esta variable, no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos.

Tal y como encontró Filipek (1994) en su estudio con RM, evidenció que el cerebro de los hombres era mayor que el cerebro de las mujeres. Pero, teniendo en cuenta el volumen total del cerebro, encontró que el hipocampo de las mujeres ocupa una mayor superficie en el cerebro que los hombres. Sin embargo, en este estudio no se encontró tal diferencia pudiendo deberse, quizás, al tamaño de la muestra, pues Filipek los realizó con una muestra pequeña ($N = 20$) y este estudio tiene una muestra mayor ($N = 60$).

Giedd (1996) encontró resultados parecidos a los de Filipek. En una primera investigación, evidenció que no existían diferencias sexuales en el hipocampo entre hombres y mujeres cuando no se tiene en cuenta el volumen total del cerebro. En otro estudio posterior, controlando esta variable, Giedd encontró que sí existían diferencias, señalando que el hipocampo de las mujeres ocupaba una mayor superficie. Al contrario de lo que sucede en este estudio, pues se encontró que el hipocampo de los hombres es mayor que el de las mujeres, sin tener en cuenta el volumen total, y se trabaja con una muestra adulta, Giedd trabajó con niños y adolescentes.

Otros estudios como el de Zatz et al. (1982), Swaab y Hofman (1984) se asemejan, pues encontraron que el cerebro de las mujeres es alrededor de un 10% más pequeño que el de los hombres, tal y como se muestra en el primer análisis que se realizó en este estudio, en el que se encontraron diferencias de volumen, siendo el hipocampo de los hombres mayor.

Por lo tanto, a pesar de que los resultados que se han obtenido en esta investigación son novedosos, han sido a partir de una muestra pequeña ($N = 60$) y con una población sana y relativamente joven. Además, no se recoge más información sobre los participantes, pues como ya se mencionó, es importante tener en cuenta las experiencias y los aprendizajes en los contextos socioculturales, ya que conforman el cerebro de cada persona causando comportamientos y capacidades propias y diferenciales entre mujeres y hombres. De esta forma, se conocería la vulnerabilidad hacia enfermedades neurodegenerativas dependiendo del sexo.

Una alternativa para solucionar este problema podría ser realizar esta investigación con una muestra mayor que aporte resultados más representativos y generalizables a una población sana y que abarque ese rango de edad aproximadamente. Otra alternativa interesante sería poder realizar el estudio con personas que padezcan EA, con una muestra tanto de mujeres como de hombres. De esta manera, podrían encontrarse diferencias significativas con respecto a las medidas volumétricas del hipocampo en función del sexo, ya que se sabe que actualmente hay más mujeres que hombres con EA y que esto podría deberse a que los hombres tienen un hipocampo más grande y, en él, más materia gris que forma una especie de protección contra esta enfermedad. Otra última alternativa con el fin de poder solventar este inconveniente de las diferencias en el volumen total del cerebro que existen en ambos sexos, podría ser realizar un estudio que

busque tamaños craneales iguales tanto en hombres como en mujeres. Aunque este tipo de estudios serían más exigentes y costosos en cuanto a tiempo y esfuerzo, habría una mayor probabilidad de encontrar diferencias en el hipocampo en función del sexo y no del volumen total del cerebro.

En definitiva, se ha podido comprobar con este estudio que no existen diferencias sexuales con respecto al volumen del hipocampo, teniendo en cuenta el volumen total del cerebro, a partir de un grupo de treinta hombres y un grupo de treinta mujeres. No ha sido posible validar la hipótesis inicial de este estudio, quizás, por los inconvenientes y las limitaciones metodológicas presentes en él.

Actualmente no existen fármacos para parar o curar la enfermedad de Alzheimer. El campo de la investigación está en crisis ya que estudiar la causa de esta enfermedad está siendo bastante complicado. La implicación científica en este tipo de enfermedades es escasa por lo que es necesaria más investigación en este ámbito. Por ello, estos resultados invitan a seguir investigando ya que son bastante interesantes y novedosos, permitiendo así, encontrar otros resultados que evidencien la existencia de diferencias sexuales significativas y pudiendo entender mejor por qué existen tales diferencias en enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Alzheimer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberca, R., López-Pousa, S. (2011). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Amirrad, F., Bousoik, E., Shamloo, K., Al-shiyab, H., Niguyen, V. V. & Montazeri Aliabadi, H. (2017). Alzheimer's disease: dawn off a new era? Journal off Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 20(0): 184-225.
- Arrighi, A. A. (2012). Dimorfismo sexual humano. Revista de la Asociación Médica Argentina, 125(1).
- Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2016). Neurociencia: La exploración del cerebro. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Clark, A. S., MacLusky, N. J. & Goldman-Rakic, P. S. (1988). Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing hesus monkey. Endocrinology, 123(2): 932-940.
- de Pipaón, I. S., & Larumbe, R. (2001). Programa de enfermedades neurodegenerativas. In Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 24: 49-76.
- Deus, J., Deví J. y Sáinz M.^a P. (2018). Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Editorial Síntesis.
- Erkkinen, M. G., Kim, M. O. & Geschwind, M. D. (2017). Clinical Neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 10(4), doi: 10.1101/cshperspect.a033118.

- Filipek, P. A., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Rosnick, S. L., Spraggins, T. A. & Starewicz, P. M. (1989). MRI-based brain morphometry: development and application to normal controls. *Annals of Neurology*, 25(1): 61-67.
- Filipek, P. A., Richelme, C., Kennedy, D. N. & Caviness, Jr., V. S. (1994). The Young Adult Human Brain: An MRI-based Morphometric Analysis. *Cerebral Cortex*, 4(4): 344-360.
- Frotscher, M. (2008). *Atlas de Anatomía: con correlación clínica. Tomo 3, Sistema nervioso y órganos de los sentidos (11° ed)*. Madrid: Panamericana.
- García García, E. (2003). Neuropsicología y género. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, (86), 7-18.
- Gil Verona, J. A., Macías, J. A., Pastor, J. F., Paz, F. D., Barbosa, M., Maniega, M. A., Román, J. M., 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).
- Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Lange, N., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vauss, Y. C. & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala, and Hippocampus in Normal Human Development: Ages 4-18 Years. *The Journal of Comparative Neurology*, 366(2): 223-230.
- Jack, C. R. Jr., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B. & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on

diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3): 257-62.

Kantarci, K., Xu, Y., Shiung, M. M., O'Brien, P. C., Cha, R. H., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Edland, S. D., Kokmen, E., Tangalos, E. G., Petersen, R. C. & Jack Jr., C. R. (2002). Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 14(4), 198-207.

Kimura, D. (1992). Sex differences in the brain. *Scientific american*, 267(3), 118-125.

Morse, J. K., Scheff, S. W. & DeKosky, S. T. (1986). Gonadal steroids influence axonal sprouting in the hippocampal dentate gyrus: A sexually dimorphic response. *Experimental Neurology*, 94(3): 649-658.

Rathore, S., Habes, M., Iftikhar, M. A., Schaklett, A. & Davatzikos, C. (2017). A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *Neuroimage*, 155: 530-48. Review.

Rijpkema, M., Everaerd, D., van der Pol C., Franke, B., Tendolkar, I. & Fernández, G. (2012). Normal sexual dimorphism in the human basal ganglia. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1246-1252. doi: 10.1002/hbm.21283.

Risse, G. L., Gates, J., Lund, G., Maxwell, R. & Rubens, A. B. (1989). Interhemispheric transfer in patients with incomplete section of the corpus callosum. Anatomic verification with magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 46(4): 437-443.

- Sacuiu, S. F. (2016). Dementias. En C. Rosano, M. A. Ikram, M. Ganguli, M. (eds.). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 138 (3rd series). Neuroepidemiology (pp. 123-151). Nueva York: Elsevier B. V.
- Scheltens, N. M., Tijms, B. M., Koene, T., Barkhof, F., Teunissen, C. E., Wolfsgruber, S., Wagner, M., Kornhuber, J., Peters, O., Cohn-Sherrhy, B. I., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., Kramer, J. H., Scheltens, P., Van Der Flier, W. M. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, German Dementia Competence Network, University of California San Francisco Memory and Aging Center, Amsterdam Dementia Cohort (2017). Cognitive subtypes of probable alzheimer's disease robustly identified in four cohorts. *Alzheimer's & Dementia*, 13(11): 1226-1236.
- Sholl, S. A. & Kim, K. L. (1989). Estrogen receptors in the rhesus monkey brain during fetal development. *Developmental Brain Research*, 50(2): 189-196.
- Steinmetz, H., Jancke, L., Kleinschmidt, A., Schlaug, G., Volkmann, J. & Huang, Y. (1992). Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology*, 42(4): 749-752.
- Swaab, D. F. & Hofman, M. A. (1984). Sexual differentiation on the human brain: a historical perspective. *Progress in Brain Research*, 61: 361-373.
- Valkanova, V. & Ebmeier, K. P. (2014). Neuroimaging in dementia. *Maturitas*, 79(2): 202-8.
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R. Jr., Jagust, W., Morris, J. C., Petersen, R. C. Saykin, A. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q. & Alzheimer's Disease

Neuroimaging Initiative (ADNI). (2017). Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4): e1-e85.

Witelson, S. F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: a postmortem morphological study. *Brain*, 112(3), 799-835.

Witelson, S. F. & Kigar, D. L. (1992). Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women, bilateral differences in relation to handedness in men. *Journal of Comparative Neurology*, 323(3): 326-340.

Zatz, L. M., Jernigan, T. L. & Ahumada, A. J. (1982). Changes on computed cranial tomography with aging: intracranial fluid volume. *American Journal Neuroradiology*, 3(1): 1-11.