

# Enfermedad de Alzheimer en la mujer

## Alzheimer's disease in women

VICTORIA ZUBIRI • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4956>

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por primera vez en una mujer, Augusta D, cuyo caso reveló las características neuropatológicas clásicas de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares. Décadas después, otro caso paradigmático, el de Aliria Piedrahita Villegas en Colombia, aportó hallazgos únicos: pese a portar la mutación PSEN1-E280A asociada a EA temprana, la presencia homocigota de APOE3 Christchurch retrasó su demencia por décadas, mostrando cómo la genética puede modificar el curso clínico.

La EA afecta en mayor proporción a las mujeres, fenómeno atribuido a múltiples factores, como mayor longevidad, influencia hormonal (pérdida del efecto neuroprotector de los estrógenos tras la menopausia), variantes genéticas como APOE4 (podría conferir mayor riesgo y progresión más rápida en mujeres mayores de 65 años) y determinantes sociales, como el nivel educativo, pero todos ellos en su conjunto no logran definir todavía completamente el por qué de esta diferencia.

Los biomarcadores permiten mejorar la certeza diagnóstica, mostrando, en algunos casos, diferencias de sexo en niveles y patrones de patología. Comprender estas particularidades es esencial para optimizar estrategias diagnósticas, terapéuticas y de salud pública, que pueden requerir un enfoque de género, y así influir de manera positiva en la calidad de vida de las personas afectadas por EA. (*Acta Med Colomb* 2025; 50-4 (Supl). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4956>).

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, demencia, mujer, sexo y género.

### Abstract

Alzheimer's disease (AD) was first described in a woman, Augusta D, whose case revealed the classic neuropathological characteristics of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Decades later, another paradigmatic case, that of Aliria Piedrahita Villegas, in Colombia, contributed unique findings: despite being a carrier of the PSEN1-E280A mutation associated with early AD, the homozygous presence of APOE3 Christchurch delayed her dementia for decades, showing how genetics can modify the clinical course.

Alzheimer's disease affects a higher proportion of women, a phenomenon attributed to multiple factors such as greater longevity, hormonal influences (loss of the neuroprotective effect of estrogens after menopause), genetic variants like APOE4 (which could confer a greater risk and faster progression in women over the age of 65), and social determinants like educational level, but all of these together still do not completely explain this difference.

Biomarkers help improve diagnostic certainty, in some cases showing sex differences in levels and disease patterns. It is essential to understand these idiosyncrasies to optimize diagnostic, treatment and public health strategies, which may require a gender-specific approach, and thus positively affect the quality of life of people affected by AD. (*Acta Med Colomb* 2025; 50-4 (Supl). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4956>)

**Keywords:** Alzheimer's disease, dementia, woman, sex and gender.

Dra. Victoria Zubiri, MD, MSc: Neuróloga en Grupo de Neurociencias de Antioquia. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).  
Correspondencia: Dra. Victoria Zubiri. Medellín (Colombia).  
[victoria.zubiri@gna.org.co](mailto:victoria.zubiri@gna.org.co)

### Introducción

¿Qué es la EA? Según a quién se le pregunte, las respuestas varían, incluso entre médicos y especialistas. Su definición está en constante evolución en la comunidad de expertos, y aún no se ha alcanzado unanimidad. A efectos

prácticos, la enfermedad de Alzheimer en la práctica clínica consiste en un deterioro cognitivo asociado con la evidencia de biomarcadores de sus características neuropatológicas: placas de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) compuestas de  $A\beta$  agregado y ovillos neurofibrilares compuestos de tau hiperfosforilada

(1). La historia de la EA comenzó con la descripción del primer caso en una mujer. Desde entonces ha aumentado el conocimiento de sus bases genéticas y fisiopatológicas, y se ha profundizado en condicionantes biológicos y socioculturales.

El sexo y el género constituyen dimensiones distintas, pero interrelacionadas, que influyen en la salud y enfermedad. El sexo, definido por características biológicas codificadas en el ADN, como cromosomas, órganos reproductivos y hormonas, ha sido entendido tradicionalmente como un constructo binario (masculino/femenino). Sin embargo, los avances en genética y biomarcadores cuestionan esta visión, evidenciando la existencia de poblaciones no binarias, intersexuales y correlatos biológicos de la identidad de género. Por su parte, el género se refiere a rasgos sociales, culturales y psicológicos que también afectan la salud. Tanto la identidad de género como la orientación sexual se expresan en un continuo y sus efectos se modulan por variables sociales y demográficas, entre ellas la raza, la edad, el nivel socioeconómico o la condición migratoria. En el campo de las demencias, resulta crucial atender estas interacciones, ya que persisten limitaciones como la dependencia de categorías binarias en la autodeclaración de sexo y género, y la subrepresentación en poblaciones minoritarias. Evidencias recientes indican que la identidad de género, el sexo y la orientación sexual pueden impactar los desenlaces de la demencia a través de procesos de marginación social (2).

Las diferencias de sexo o género en el riesgo de EA y otras demencias relacionadas varían según la región del mundo, lo que sugiere que existen factores de riesgo potencialmente modificables para la intervención. Pocos estudios epidemiológicos o clínicos examinan las diferencias de sexo; aún menos evalúan el género en el contexto del riesgo de demencia. Es importante distinguir entre género, sexo biológico y orientación sexual, así como las limitaciones de examinarlos como variables binarias, proporcionar una visión general del conocimiento sobre las diferencias de sexo y género en el riesgo, la prevención y el diagnóstico de EA. Identificar los factores que impulsan las diferencias de sexo y género en EA es un primer paso para desarrollar intervenciones específicas para cada área geográfica y sociocultural con el fin de reducir estas desigualdades y, en última instancia, reducir el riesgo global de demencia (2).

A partir de la presentación de dos casos de mujeres con EA, universalmente conocidos, haremos un recorrido a través de algunas diferencias inherentes al sexo y al género, en cuanto a la epidemiología, los factores de riesgo, biomarcadores, la sintomatología y el curso de la EA.

### Caso 1

Mujer de 51 años. Nacida en Alemania. Presenta un deterioro cognitivo rápidamente progresivo asociado a alucinaciones y delusiones y comportamiento social inadecuado, con celotipia. Es admitida en un asilo para insanos y

epilépticos. Fallece los 55 años. Su muerte fue resultado de una sepsis aparentemente causada por una escara infectada.

Se le practicó necropsia y en la neuropatología se identificaron cambios que representan las formas más graves de demencia. Se describieron placas amiloideas (A $\beta$ ) excesivamente numerosas y casi un tercio de las células corticales degradadas. En su lugar se evidenciaron abundantes ovillos neurofibrilares relacionados con proteína tau hiperfosforilada (p-tau) (1).

En un estudio genético inicial, realizado luego de más de 100 años posteriores al fallecimiento de la paciente, se había identificado una mutación en el gen PSEN1 (2). En una revisión posterior del ADN, su genotipificación no reveló indicios de una mutación en los genes APP, PSEN1 y PSEN2, que comprenden las mutaciones familiares conocidas de EA. Su genotipo APOE fue E3/E3 (3-5).

### Caso 2

Mujer de 72 años nacida en Colombia. Presenta antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial, dislipidemia y melanoma. A esta edad inicia con fallas en memoria para hechos recientes, lentamente progresivas, constituyendo un trastorno neuro cognoscitivo menor. Por empeoramiento en el grado de repercusión funcional presentó demencia leve a los 75 años y moderada a partir de los 76 años. Fallece a los 77 años por causas no relacionadas con la EA.

En cuanto a la genotipificación se identificó que es portadora de la variante PSEN1-E280A, de causalidad de EA de inicio temprano autosómica dominante, y portadora de la mutación APOE3 Christchurch homocigota, variante protectora apoye que, de alguna manera, condicionó, al menos a esta portadora homocigoto, décadas de vida sin demencia.

Le realizaron necropsia y en su neuropatología se evidenció que su cerebro era más pequeño que el de una persona típica de 77 años, con atrofia global severa. Con técnicas de inmunohistoquímica evaluaron la patología de A $\beta$  y tau en 17 regiones cerebrales. En concordancia con las exploraciones en PET cerebral realizadas en vida, detectaron abundantes placas de A $\beta$  en toda la neocorteza, acumulación extensa de p-tau en la isocorteza, (clasificada como etapa VI de Braak); sin embargo, la distribución general de los ovillos no encajaba en el modelo de estadificación de Braak. La corteza occipital, que normalmente se ve afectada en etapas posteriores de Braak, presentaba la mayor densidad de ovillos, seguida por el hipocampo y la amígdala, que suelen acumularlos mucho antes. De manera llamativa, la corteza frontal —que típicamente es invadida por ovillos en las etapas V-VI de Braak— contenía patología tau insignificante. Se encontraron ovillos en la corteza entorrinal y el hipocampo, su carga en estas regiones tempranas de Braak era leve en comparación con la observada en otros portadores de la mutación PSEN1-E280A.

Esta distribución de patología tau con predominio occipital evoca un subtipo “posterior” de la enfermedad de

Alzheimer, el cual se asocia con un curso más lento de deterioro cognitivo (6-7).

### Discusión

La prevalencia e incidencia de la EA entre las mujeres es significativamente mayor que entre los hombres en la mayoría, pero no en todas, las regiones, planteándose que podrían ser geográfica y temporalmente dependientes. Un estudio que utilizó los datos del Framingham Heart Study sugirió que los hombres del estudio parecen tener un menor riesgo de demencia debido al “sesgo de supervivencia”, en el que los hombres que sobrevivieron hasta los 65 años o más y que se incluyeron, eran los que tenían un perfil de riesgo cardiovascular más saludable (los hombres tienen una mayor tasa de muerte por enfermedad cardiovascular en la mediana edad que las mujeres) y, por lo tanto, un menor riesgo de demencia. A pesar de su clara prevalencia a nivel global en el sexo femenino, aún no se conoce bien qué factores contribuyen a este mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en mujeres. Condicionantes como la longevidad femenina o las diferencias en los factores de riesgo vasculares pueden contribuir, pero parecen no explicar suficientemente estas diferencias. En las últimas décadas, varios estudios apuntan que las características biológicas y sociales, los cromosomas sexuales, los cambios hormonales o las disparidades en el acceso a la educación, podrían contribuir también a estas diferencias (8-9).

Consideraremos a la EA como aquella caracterizada por un continuo clínico-biológico que, en su forma clásica de presentación, afecta a la memoria, otros dominios cognitivos y la conducta, como una continuidad, desde el inicio, asintomática con cambios biológicos en el cerebro, hasta llegar a la demencia, pasando por diferentes estadios:

#### 0 y 1 - Pre clínica

Que involucra a pacientes Pre sintomáticos (0), con muy alto riesgo de progresión, por tratarse de formas genéticamente determinadas, y asintomáticos, en riesgo (1), por la presencia de un biomarcador positivo para EA.

#### 2 - Transicional Sintomática

Con cambios sutiles, como un leve declive cognitivo, objetivable por evaluación neuropsicológica longitudinal, permaneciendo dentro del rango esperable para la edad y escolaridad o leves cambios en el comportamiento y/o la conducta, con mínimo o sin impacto en la vida cotidiana.

#### 3 - Compromiso cognitivo con temprano impacto funcional (también denominado trastorno neurocognoscitivo menor o deterioro cognitivo leve-DCL-)

Con síndrome amnésico tipo hipocampal, en las formas clásicas, y/o un deterioro cognitivo de otros dominios, pero con preservación de las actividades de la vida diaria e instrumentales o con muy leve impacto.

#### 4, 5 y 6 - Demencia

Síndrome amnésico de tipo hipocampal y/o un deterioro cognitivo de otros dominios, con compromiso de actividades de la vida diaria y tareas instrumentales (trastorno neurocognoscitivo mayor). Esta puede ser Leve (4), Moderada (5) o Severa (6), en relación al grado de repercusión funcional que presentan los síntomas en el individuo afectado, manteniendo la independencia en las tareas básicas en la primera, requiriendo asistencia para las mismas en la segunda y con completa dependencia en la tercera.6

Respecto a las diferencias en cuanto al sexo y género, se reconoce que las mujeres sanas o con DCL (estadio 3) tienen puntajes más altos en memoria verbal en comparación con los hombres, también, que están relativamente protegidas en la fase prodrómica (estadios 0 y 1), sufriendo un deterioro más acelerado posterior, lo que podría resultar en un diagnóstico más tardío (10).

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar demencia, existen algunos no modificables, como lo son la edad mayor de 65 años, la presencia de genes de susceptibilidad (APOE 4), de causalidad (variantes en PSEN1, APP y PSEN2) y ausencia de genes protectores (como el descrito en Aliria, APOE3 Christchurch), los antecedentes familiares y, en el caso específico de las mujeres, la menopausia, esta como determinante de la pérdida del efecto neuroprotector natural de los estrógenos, que se manifiesta a través de varios mecanismos: bloqueando los efectos nocivos de la proteína A $\beta$  sobre las neuronas, reduciendo la cantidad de radicales libres, e incrementando moléculas antioxidantes (7-9).

Vale profundizar también en el gen de APOE, relacionado con la regulación del metabolismo del colesterol, ácidos grasos y la homeostasis de la glucosa, metabolismo de lipoproteínas, rutas de regulación inmunológicas y en la cognición. Presenta 3 variantes: E2; E3 y E4. En general, un alelo E4 aumenta el riesgo relativo de EA entre 2-5 veces; dos alelos aumentan el riesgo entre 12-15 veces. Hombres y mujeres con APOE E3/E4 tienen similar riesgo de desarrollar EA entre los 55 y 85 años, pero el riesgo es mayor en las mujeres entre los 65 y 75 años. El alelo APOE 4 podría conferir un riesgo más elevado en mujeres comparado con sus homólogos hombres a partir de los 65 años. Además, el efecto de este alelo podría ser mayor en mujeres, contribuyendo a una progresión más rápida del deterioro cognitivo y una mayor carga patológica (especialmente de proteína tau) en mujeres (10-12).

La menopausia precoz, especialmente antes de los 40 años (ya sea espontánea o debida a una ooforectomía bilateral), se asocia con un mayor riesgo de DCL, EA y neurodegeneración del lóbulo temporal medial (13-14). Este riesgo es más pronunciado entre las mujeres que no utilizan terapia de reemplazo hormonal para la menopausia (THM) hasta los 50 años. Además, las disminuciones longitudinales del metabolismo cerebral y la atrofia

hipocampal, así como el aumento del depósito cerebral de A $\beta$ , son mayores durante la transición a la menopausia en comparación con los hombres de la misma edad, independientemente del estado de APOE y de los factores de riesgo cardiovascular. Los beneficios cognitivos de la THM siguen siendo contradictorios, pudiendo deberse a diferencias en el momento del inicio de la THM en relación con la menopausia. Resultados recientes indican que el inicio de la THM poco después del último período menstrual no tiene efectos cognitivos perjudiciales ni beneficiosos a largo plazo (15). Los tipos, las dosis, la duración y la disponibilidad de la THM para los síntomas de la menopausia varían en todo el mundo. El acceso limitado a la THM debido a las prácticas de prescripción o la escasez de suministro sigue siendo un problema en muchos países (16).

Respecto a los factores de riesgo modificables, se reconocen 14 que tienen mayor o menor influencia en el desarrollo de demencia, dependiendo de la edad, y determinando alrededor del 45% de las posibilidades de presentarla en su conjunto, con un porcentaje más elevado en poblaciones latinoamericanas, existiendo diferencias respecto a su impacto relacionadas con el sexo/género. Ellos son: el bajo nivel educativo en edades tempranas; la inactividad física, el consumo de tabaco, el consumo excesivo de alcohol, el traumatismo craneoencefálico, la obesidad, la hipertensión arterial y diabetes mellitus no controladas, la depresión, la pérdida auditiva y niveles elevados de LDL colesterol a edades intermedias; finalmente el aislamiento social, estar expuesto a la contaminación ambiental del aire y la pérdida visual en edades tardías. Parecen tener mayor influencia en las mujeres, en comparación con los hombres, el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial y diabetes mellitus no controladas, la depresión y el contacto social infrecuente (8-10-12).

Las disparidades educativas limitan la comprensión de los problemas de salud y el acceso a los recursos, especialmente entre las mujeres (18). Además, la brecha de género en los ingresos, sobre todo en los países de ingresos bajos y medios, afecta el acceso de las mujeres a servicios de atención y apoyo de calidad (19). Los niveles educativos más bajos y los bajos ingresos se han identificado como factores de riesgo para la demencia por EA. Históricamente, las mujeres han enfrentado oportunidades educativas limitadas tanto en países de ingresos altos como en países de ingresos bajos y medianos. Es necesario comprender mejor la intersección entre los roles socioculturales de género y el riesgo de demencia relacionada con la EA, especialmente en países de ingresos bajos y medianos. El acceso a la educación para las mujeres en los países de ingresos altos ha aumentado, y es importante entender las implicaciones de esta tendencia sobre el riesgo futuro. Se requiere un examen adicional sobre si el empleo y las características ocupacionales, y de qué manera, difieren según el género en diversos contextos culturales alrededor del mundo, y si las tendencias de una

mayor participación de las mujeres en la fuerza laboral en algunos países afectan el riesgo de EA y demencia.

La hipertensión arterial en la mediana edad se asocia con mayor riesgo de demencia relacionada con EA, con diferencias según el sexo que varían entre estudios: algunos muestran mayor riesgo en mujeres, otros en hombres o sin diferencias claras, posiblemente por características de las muestras. Aunque la hipertensión es más frecuente en países de ingresos bajos y medianos, la mayoría de estudios provienen de contextos de ingresos altos. Además, el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia) es un factor de riesgo establecido para padecer demencia, y en mujeres su prevalencia aumenta tras la menopausia debido a cambios hormonales que favorecen resistencia a la insulina y perfiles lipídicos aterogénicos. Evidencia reciente sugiere que el síndrome metabólico conlleva mayor riesgo de demencia por EA y otras patologías en mujeres, explicado por diferencias sexuales en distribución de grasa abdominal, factores hormonales, bioquímicos y función plaquetaria (2).

La depresión es un factor de riesgo para EA, que se presenta con mayor frecuencia en mujeres. En 2017, se estimó que 17.3 millones de adultos en Estados Unidos sufrieron al menos un episodio depresivo mayor, incluyendo 8.7% de las mujeres y 5.3% de los hombres. Las diferencias de género en la depresión pueden comenzar en la adolescencia temprana y persistir hasta la mediana edad, coincidiendo con la edad reproductiva en las mujeres. Una posible razón de la susceptibilidad femenina a la depresión son los cambios en los niveles de estrógeno y progesterona, que se acentúan durante la pubertad y cambian durante el embarazo. Esta vulnerabilidad persiste durante la perimenopausia, a menudo en forma de episodios recurrentes, cuando se producen la mayoría de los episodios depresivos (21). La exposición ambiental también puede contribuir a las diferencias de género en la prevalencia de la depresión. Un nivel socioeconómico más bajo en las mujeres, las diferencias de género en la socialización y las mayores tasas de abuso y diferentes estilos de afrontamiento en las mujeres, en comparación con los hombres, pueden aumentar su susceptibilidad a la depresión y, posteriormente, a la demencia (22).

Respecto a las manifestaciones clínicas relacionadas con la cognición, las mujeres sanas o con DCL tienen puntajes más altos en memoria verbal. Las mujeres están relativamente protegidas en la fase prodrómica, que más tarde sufren un deterioro más acelerado. La progresión más rápida podría resultar en un diagnóstico más tardío. Los hombres experimentan una pérdida parcial de la independencia más tardía. En cuanto al ánimo y comportamiento, las mujeres padecen de manera más temprana y frecuente delusiones y alucinaciones. La labilidad emocional, síntomas maníacos y depresivos también son más prevalentes en ellas (2-10).

Hablando de los cambios biológicos propios de la EA, se han identificado muchos que pueden interferir en las sinapsis



y ser determinantes del daño y muerte neuronal. Dos de los fenómenos más destacados son la acumulación del fragmento de proteína A $\beta$  en grupos (denominados placas) fuera de las neuronas y otras células cerebrales y la acumulación de una forma anómala de la proteína tau (denominada ovillos neurofibrilares) dentro de las neuronas. Otros cambios que ocurren incluyen inflamación, hipometabolismo de la glucosa a nivel neuronal y, finalmente, atrofia cerebral (8).

Una de las diferencias más relevantes es que las mujeres tienen más carga patológica de ovillos neurofibrilares (acúmulos de tau fosforilada-p-tau) que los hombres, tanto a nivel hipocampal como cortical, siendo la carga de placas de amiloide similar (Liesinger et al., 2018). Este hallazgo sugiere que podría haber una susceptibilidad neuroanatómica específica del sexo femenino y que estas diferencias podrían reflejarse en los resultados de los biomarcadores (10).

Los biomarcadores son instrumentos que permiten medir estos cambios biológicos para definir la presencia o ausencia de enfermedad, o el riesgo de desarrollar síntomas. Fueron incorporados como parte de los criterios diagnósticos para EA desde 2011. En relación con la EA, se pueden identificar niveles anormales de A $\beta$  y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y, a través de la tomografía por emisión de positrones (PET), imágenes que muestran dónde se han acumulado de A $\beta$  y proteína tau en el cerebro. Adicionalmente muchos grupos de investigación están trabajando en el desarrollo de estos marcadores en sangre, que podrían simplificar y anticipar enormemente el diagnóstico, destacándose la medición de p-tau 217 (8).

Existen algunas peculiaridades de los biomarcadores bioquímicos y de neuroimagen en las mujeres. Por ejemplo, los niveles de p-tau y tau en LCR podrían estar más elevados en mujeres, especialmente en las formas de inicio precoz (Contador et al., 2021). Por otro lado, de momento no se han encontrado diferencias en los niveles de p-tau en plasma (Tsiknia et al., 2022). Las mujeres con niveles elevados de p-tau en LCR o plasma muestran una mayor atrofia del hipocampo y una disminución más rápida de la función ejecutiva, en comparación con los homólogos hombres (Tsiknia et al., 2022; Koran et al., 2017). Respecto a los niveles de neurofilamento (NfL) son más bajos en mujeres tanto en LCR como en plasma. La evidencia sugiere que necesitaríamos intervalos de referencia específicos del sexo (Bridel et al., 2019). Por último, cabe mencionar, que las mujeres con EA presentan una mayor captación patológica de tau en el PET que es también congruente con los hallazgos post mortem, donde encontramos mayor carga de ovillos neurofibrilares (Edwards et al., 2021) (9). Tener presente que Aliria representa un caso excepcional respecto este último aspecto, en probable relación con sus particularidades genéticas (10-23).

## Conclusiones

La EA debe considerarse como una entidad clínico-patológica que APOE 4 constituye un trastorno neurode-

generativo progresivo y devastador, caracterizado por la acumulación de placas de A $\beta$  y ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada, así como otros fenómenos asociados. Este continuo clínico-biológico inicia en etapas preclínicas asintomáticas y culmina en la fase final de demencia severa, con marcada repercusión funcional y pérdida de la independencia. La consideración de la EA como un proceso dinámico permite comprender su heterogeneidad y establecer un marco diagnóstico y terapéutico más preciso.

Las diferencias por sexo y género en la EA desempeñan un papel central. A nivel epidemiológico, se sabe que es más frecuente en mujeres, especialmente después de los 65 años, y en ellas se observa, por lo general, un curso clínico más acelerado, con mayor deterioro cognitivo y características conductuales que condiciona una peor calidad de vida. Este predominio femenino no puede atribuirse únicamente a la mayor longevidad, sino que involucra determinantes biológicos, como la pérdida del efecto neuroprotector de los estrógenos tras la menopausia, la influencia diferencial del alelo APOE 4, y la mayor carga neuropatológica de tau encontrada en estudios histopatológicos y de biomarcadores. Del mismo modo, condicionantes socioculturales —como menor acceso a educación, disparidades económicas y exposición más frecuente a factores de marginación— refuerzan la vulnerabilidad femenina frente a la demencia.

Los casos paradigmáticos de Augusta D y Aliria Piedrahita ilustran esta complejidad. El primero permitió la descripción clínica y neuropatológica inicial de la enfermedad, con evidencia temprana de la asociación entre A $\beta$  y tau en la degeneración cortical. El segundo caso, una portadora de la mutación PSEN1-E280A, pero también de la variante protectora APOE 3 Christchurch, que demostró cómo factores genéticos pueden modular el inicio y la progresión de la EA, prolongando décadas la fase libre de demencia. Estos ejemplos subrayan la importancia de estudiar tanto los factores predisponentes como los protectores, y de contextualizarlos en poblaciones diversas desde el punto de vista genético y sociocultural.

En relación con los factores de riesgo, los no modificables incluyen la edad, la historia familiar y la presencia de genes de susceptibilidad como APOE 4, cuya influencia parece ser mayor en mujeres. Los modificables, que representan hasta 45% del riesgo, abarcan desde la hipertensión, diabetes y obesidad hasta la depresión, la inactividad física, el bajo nivel educativo y el aislamiento social, todos ellos con impacto diferencial según sexo y género. En particular, las mujeres se ven más afectadas por la depresión, la hipertensión no controlada y las disparidades educativas, lo cual aumenta su riesgo de desarrollar EA y acelera su progresión.

Los biomarcadores han revolucionado el diagnóstico de la EA y evidencian diferencias según el sexo. Las mujeres suelen presentar niveles más elevados de p-tau en líquido cefalorraquídeo y mayor captación de tau en estudios de PET, hallazgos congruentes con la neuropatología post mortem. Además, requieren intervalos de referencia diferenciados

para biomarcadores como NfL, lo cual resalta la necesidad de ajustar los criterios diagnósticos y de seguimiento en función del sexo. Estas particularidades biomarcadores sugieren que las mujeres presentan una vulnerabilidad biológica más marcada a la patología tau

En conclusión, la EA debe abordarse, no solo como una entidad clínico-patológica, sino también, como un fenómeno condicionado por el sexo biológico, el género, y las interacciones con determinantes sociales, culturales y económicos. Las diferencias observadas entre hombres y mujeres en prevalencia, biomarcadores, curso clínico y respuesta a factores de riesgo subrayan la urgencia de adoptar un enfoque de género en la investigación, el diagnóstico y la atención clínica. Comprender estos matices permitirá diseñar estrategias más equitativas, desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas personalizadas, y formular políticas de salud pública capaces de reducir las desigualdades en el impacto de la enfermedad. Finalmente, casos como los dos descritos en este texto, recuerdan que tanto la historia de la medicina como la genética contemporánea son esenciales para descifrar la complejidad de la EA y avanzar hacia un abordaje más preciso de esta enfermedad.

## Referencias

1. Frisoni G B. New landscape of the diagnosis of Alzheimer's disease. *www.thelancet.com* Published online September 22, 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01294-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01294-2)
2. Mielke M M. Consideration of sex and gender in Alzheimer's disease and related disorders from a global perspective. *Alzheimer's Dement*. 2022;18:2707–2724.
3. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;349(9064): 1546–1549
4. Müller U, Winter P, Graeber M B. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2013 Feb;12(2):129–30. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70307-1.
5. Rupp C, Beyreuther K, Maurer K, Kins S. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease: revisited.
6. Sepulveda-Falla, et al. Distinct tau neuropathology and cellular profiles of an APOE3 Christchurch homozygote protected against autosomal dominant Alzheimer's dementia. *Acta Neuropathologica* July 2022 <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02467-8>
7. In Brain With Christchurch Mutation, More ApoE3 Means Fewer Tangles. Series - Alzheimer's Association International Conference (AAIC) - 2022
8. Alzheimer's Association. 2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2025;21(5).
9. Huque H. et al. Could Country-Level Factors Explain Sex Differences in Dementia Incidence and Prevalence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 91 (2023) 1231–1241 DOI 10.3233/JAD-220724
10. Arias S, Iñiguez C, Láinez Neurología y Mujer. 2023 Ediciones SEN
11. Kolahchi Z et al. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease: Genetic, Hormonal, and Inflammation Impacts. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8485. <https://doi.org/10.3390/ijms25158485>
12. Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet, The*, 2024-08-10, Volumen 404, Número 10452
13. Gervais NJ, Au A, Almey A, et al. Cognitive markers of dementia risk in middle-aged women with bilateral salpingo-oophorectomy prior to menopause. *Neurobiol Aging*. 2020;94:1–6.
14. Rocca WA, Lohse CM, Smith CY, Fields JA, Machulda MM, Mielke MM. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with cognitive performance and risk of mild cognitive impairment. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2131448.
15. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12:e1001833; discussion e1001833.
16. Hamoda H. Availability of menopausal hormone therapy products worldwide. *Maturitas*. 2020;141:87–88.
17. Biscardi M, Colantonio A. Sex, Gender, and Cultural Considerations for Rehabilitation Research with Older Adults. *Handbook of Rehabilitation in Older Adults. Handbooks in Health, Work, and Disability*. Gatchel RJ, Schultz IZ, Ray CT, eds. Switzerland: Springer, Cham; 2018:519–537.
18. Kim, S., Anstey, K., & Mortby, M. (2023). Who displays dementia-related stigma and what does the general public know about dementia? Findings from a nationally representative survey. *Aging and Mental Health*, 1111–1119.
19. Arai, Y., Arai, A., & Zarit, S. (2008). What do we know about dementia?: a survey on knowledge about dementia in the general public of Japan. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 433–438
20. Wang, A., Hu, A., Ou, Y., Wang, Z., Ma, Y., Tan, L., & Yu, J. (2023). Socioeconomic status and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 39 prospective studies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 83–94
21. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28:117–134.
22. Shors TJ, Millon EM, Chang HY, Olson RL, Alderman BL. Do sex differences in rumination explain sex differences in depression? *J Neurosci Res*. 2017;95:711–718
23. Aksnes M. Sex Differences in Biofluid Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis* DOI: 10.1159/000545717. Published online: May 26, 2025

