



**Universidad**  
**Zaragoza**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

---

**DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO EN LA ENFERMEDAD  
DEL PARKINSON**

**SEX DIFFERENCES IN PARKINSON'S DISEASE**

**Autor:**

**Laura Andrés Rupérez**

**Director:**

**Guillermina Marcela Goñi Rasia**

**Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense**

**Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza**

**Curso 2024-2025**

# INDICE

1. RESUMEN.....	1
2.INTRODUCCIÓN .....	2
2.1 ETIOPATOGENIA.....	3
2.2 CLÍNICA.....	4
2.2.1 SÍNTOMAS MOTORES:.....	4
2.2.2 SÍNTOMAS NO MOTORES.....	5
2.3 DIAGNÓSTICO .....	5
2.4 TRATAMIENTO.....	9
2.4.1 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN VIGOR .....	11
3. OBJETIVOS .....	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
4.1 ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA .....	12
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN .....	13
4.3 DIAGRAMA DE FLUJO ARTÍCULOS SELECCIONADOS .....	13
5. RESULTADOS .....	14
5.1 RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS.....	14
5.2 DIFERENCIAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEPENDIENTES DEL SEXO .....	15
5.3 DIFERENTES FACTORES Y MECANISMOS PATOGENICOS SEGÚN EL SEXO .....	17
5.4 HORMONAS SEXUALES Y EP.....	18
5.5 DIFERENCIA SEGÚN EL SEXO EN LOS FACTORES DE RIESGO Y PROTECCION CONTRA EP ..	20
5.6 CLINICA DIFERENCIAL SEGÚN EL SEXO .....	21
5.7 DIFERERNCIA POR SEXO EN EL TRATAMIENTO Y RESPUESTAS AL TRATAMIENTO .....	30
6. DISCUSIÓN .....	33
7. CONCLUSIONES.....	36
8.BIBLIOGRAFÍA: .....	37

## **ABREVIATURAS:**

EP: Enfermedad de Parkinson

DA: Dopaminérgicas

SN: Sustancia negra

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

REM: Movimiento ocular rápido

QSBB: Queen Square Brain Bank

MDS: Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento

LRKK2: Quinasa 2 de repetición rica en leucina

ROS: Especies reactivas de oxígeno

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

TRE: Terapia de reemplazo estrogénico

SERM: Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

ECP: Estimulación cerebral profunda

NMSS: Non-Motor Symptoms Scale

## **GUÍA DE FIGURAS**

*Figura 1:* Mecanismo de acción fármacos dopaminérgicos. Obtenido de ref<sup>1</sup>. Página 10.

*Figura 2:* Diagrama selección de artículos. Elaboración propia. Página 13.

*Figura 3:* (A) Resultados de la búsqueda en Pubmed con los términos MeSH: "Parkinson disease". (B) Resultados de la búsqueda en Pubmed con los términos MeSH: "Parkinson disease AND sex differences". Página 14.

*Figura 4:* Diferencias en la fisiopatología del EP según el sexo. Modificada de la ref<sup>2</sup>. Página 21.

*Figura 5:* Diferencias en el tratamiento y respuestas al tratamiento en función del sexo. Elaboración propia utilizando herramienta Canva. Página 33.

## **GUÍA DE TABLAS**

*Tabla 1.* Comparación de los criterios diagnósticos QSBB y MDS. Páginas 7-8.

*Tabla 2:* Resumen comparativo de los estudios revisados. Elaboración propia. Páginas 21-26.

*Tabla 3:* Diferencia por sexo en síntomas motores, no motores y otros rasgos fenotípicos reportados en los estudios. Elaboración propia. Páginas 30-31.

## 1. RESUMEN

La enfermedad del Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente en nuestro medio, solo superado por el Alzheimer. A pesar de los avances en su comprensión, los mecanismos fisiopatológicos que condicionan la pérdida de neuronas dopaminérgicas aún no son del todo conocidos. Tanto el manejo clínico de los síntomas motores y no motores como el abordaje terapéutico entrañan un reto, debido a la ausencia de tratamientos que modifiquen la progresión de la enfermedad y a la compleja interacción de factores ambientales, genéticos y hormonales que actúan sobre sus mecanismos patogénicos.

En los últimos años, se ha comenzado a investigar el papel del sexo biológico como modulador de la enfermedad. Numerosos estudios han sido publicados en relación a las diferencias existentes entre hombres y mujeres en aspectos como la fisiopatología, la sintomatología diferencial y el acceso al tratamiento.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es proporcionar un análisis comparativo de las diferencias sexuales presentes en la enfermedad del Parkinson, evaluando su impacto en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las manifestaciones clínicas y las respuestas al tratamiento, de cara a poder plantear un abordaje de la enfermedad más individualizado y centrado en el paciente.

**Palabras clave:** Enfermedad del Parkinson, sexo, género, estrógenos, calidad de vida, tratamiento

## ABSTRACT

Parkinson's disease is the second most prevalent neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. Despite the progress made in recent years, the physiopathological mechanisms that lead to the loss of dopaminergic neurons remain unknown. Both clinical management of motor and non-motor symptoms, and their therapeutic approach, constitute a challenge because of the absence of treatments that modify the disease course and the complex interaction between environmental, genetic, and hormonal factors over its pathogenic mechanisms.

In recent years, the role of biological sex has also begun to be studied as a disease modulator. Numerous studies have been published concerning the differences between men and women in aspects such as physiopathology, differential symptomatology, and access to treatment.

This bibliographic review aims to provide a comparative analysis of the existing sexual differences present in Parkinson's disease, evaluating its impact on the underlying pathophysiological mechanisms, the clinical manifestations, and the response to treatment, to be able to raise a more individualized and patient-centered approach to the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, sex, gender, estrogens, quality of life, treatment

## 2.INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Parkinson (EP), fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817. Pertenece al grupo de enfermedades sinucleinopatías<sup>3</sup> y actualmente es el segundo trastorno neurodegenerativo más común en nuestro medio, solo superado por el Alzheimer<sup>4</sup>.

Su prevalencia ha mostrado un aumento sostenido en las últimas décadas, impulsado principalmente por el envejecimiento poblacional y la contaminación<sup>5</sup>. En Europa, se estima que hay entre 257 y 1400 casos por cada 100 mil habitantes<sup>3</sup>. En los países industrializados, la prevalencia en la población oscila entre el 0,3% y el 1% en sujetos mayores de 60 años<sup>6</sup>, y alcanza el 3% en los mayores de 80 años, con tasas de incidencia que varían entre 0,08 y 0,18 cada 1000 personas/año<sup>7</sup>.

La proporción de personas que sufren la enfermedad varía en función de la edad, el sexo y la región geográfica, desarrollándose típicamente entre los 50 a 80 años y con una relación hombre/mujer (3:2) respectivamente<sup>8,9</sup>.

A nivel neuropatológico, la EP cursa con pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas (DA) en el mesencéfalo, particularmente en la parte compacta de la sustancia negra (SN). Este proceso se acompaña de la presencia de inclusiones citoplasmáticas, no patognomónicas, de  $\alpha$ -sinucleína en los somas neuronales, denominadas Cuerpos de Lewy.

La pérdida de neuronas DA condiciona una degeneración de la vía DA responsable de la aparición de los síntomas motores cardinales clásicamente descritos en la EP, entre los que se incluyen; bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y alteraciones de la marcha. Además, la EP es considerada una enfermedad multisistémica responsable de síntomas no motores como; disfunciones autonómicas, anomalías cognitivas, síntomas psiquiátricos, depresión y trastornos de la conducta del sueño REM<sup>8</sup>.

Cabe destacar que la presentación clínica y la progresión no son homogéneas en todos los pacientes. Se reconoce, que existen patrones y fenotipos de aparición de la enfermedad debido

a una compleja interacción entre múltiples factores genéticos, ambientales, y sexuales que aún no se conoce en profundidad<sup>3</sup>.

Una de las problemáticas menos exploradas es el papel del sexo como factor modulador de la enfermedad. La falta de evidencia específica con enfoque de sexo y género compromete la posibilidad de entender de manera integral la enfermedad y consecuentemente poder ofrecer un tratamiento focalizado en el paciente<sup>10</sup>.

## 2.1 ETIOPATOGENIA

A nivel neuropatológico, el mecanismo patológico central de la EP cursa con la pérdida progresiva de neuronas DA en el mesencéfalo y en la parte compacta de la SN y con el acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína en forma de cuerpos de Lewy<sup>3</sup>. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este proceso no son del todo conocidos<sup>6</sup>. El estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y la desregulación del metabolismo del hierro y el calcio han sido relacionados con la etiopatogenia de la EP<sup>11</sup>.

Actualmente, la mayoría de los casos observados son de tipo esporádico, por lo que se acepta que los factores hormonales, ambientales y la susceptibilidad individual, juegan un papel importante en el desarrollo de los mecanismos que originan la enfermedad<sup>3</sup>.

La genética está cobrando cada vez mayor relevancia. Hasta el momento se han descrito varios genes implicados, son LRRK2, GBA1, VPS35, SNCA, PRKN, PINK1 y DJ1. Estos factores genéticos pueden ser heredados por herencia dominante, recesiva, o ligados a X y cuentan con grados variables de penetrancia y prevalencia<sup>12</sup>. Estudios realizados en personas sin EP reportan que los genes SNCA (que codifican para la proteína  $\alpha$ -sinucleína, que tiene función en el almacenamiento y liberación de neurotransmisores, y su acumulación anormal se asocia con enfermedades neurodegenerativas) y PINK1 (que codifica una proteína mitocondrial implicada en el estrés oxidativo mitocondrial) se encuentran sobreexpresados en el sexo masculino<sup>8,11,13</sup>. El gen SRY (implicado en el desarrollo sexual y ubicado en el cromosoma Y) también ha sido objeto de estudio, como posible modulador de la vulnerabilidad diferencial existente en relación al sexo en la EP<sup>4,13,14</sup>.

Numerosos estudios que analizan agentes externos como factores de riesgo, han observado que los pesticidas (rotenona y paraquat), la exposición a metales pesados y los traumatismos cerebrales podrían estar vinculados al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; mientras que otros como el tabaco, el consumo de cafeína, el ejercicio físico y niveles altos de urato sérico (producto del metabolismo de las purinas al que se le atribuyen propiedades antioxidantes) se

han propuesto como factores protectores<sup>11,15</sup>. No obstante, los resultados de estas asociaciones difieren entre estudios y muestran diferencias entre sexos. Los altos niveles de urato han probado ser protectores en el hombre, siendo esta asociación controvertida en la mujer<sup>8</sup>. El consumo de café, también se ha relacionado con mayor consistencia en el sexo masculino<sup>15</sup>.

También se ha estudiado el papel de determinadas hormonas y su posible interacción con el desarrollo de la EP. Concretamente, a la hormona sexual femenina Estrógeno (E2, 17  $\beta$ -estradiol), diferentes estudios le atribuyen un efecto neuroprotector y la vinculan con un envejecimiento cerebral sano<sup>16</sup>. Estudios observacionales realizados en mujeres postmenopaúsicas, han relacionado la terapia hormonal sustitutiva con un menor riesgo de EP llegando incluso a proponer que el estrógeno podría tener un efecto modulador sobre la enfermedad<sup>16 17,18</sup>.

## 2.2 CLÍNICA

Actualmente, la EP se considera una enfermedad multisistémica del sistema nervioso, por lo que además de los síntomas motores clásicamente descritos también produce una serie de síntomas no motores<sup>3,19</sup>.

### 2.2.1 SÍNTOMAS MOTORES:

- **Bradicinesia o disminución de la amplitud y velocidad de los movimientos** que se manifiesta como hiponimia (inexpresividad de rostro), hipofonía (disminución del volumen de la voz) y/o micrografía (disminución del tamaño de la caligrafía). En casos extremos en los que la bradicinesia se encuentra en estado muy avanzado, se puede llegar a producir congelación (interrupción completa) del movimiento.
- **Rigidez:** se produce debido a un aumento del tono muscular que dificulta la realización de movimientos pasivos, sin afectar a su velocidad. En los pacientes con EP se puede observar la combinación de rigidez con temblor, lo que se conoce clásicamente como el fenómeno de “Rueda dentada”.
- **Temblor de reposo:** movimiento involuntario, rítmico y oscilatorio, con una frecuencia de 4-6 Hz. El más típico es el temblor que se produce al frotar repetidamente el pulgar con el índice (temblor de “Contar monedas”).
- **Alteración de la marcha y cambios posturales:** en la EP la postura que se observa más frecuentemente es la flexión del tronco hacia delante que se corrige al pasar a decúbito. La marcha característica es lenta, con base estrecha y pasos cortos pegados al suelo. Se produce un aumento del tiempo de apoyo doble al andar y se origina una reducción asimétrica del

equilibrio, favoreciendo la presencia de caídas. Estos cambios posturales no son iniciales, se observan clásicamente cuando la enfermedad se encuentra en un estadio más avanzado<sup>3</sup>.

Es importante resaltar que según el sexo del paciente se observan diferentes fenotipos clínicos. En general, los hombres presentan un predominio de síntomas motores y deterioro cognitivo precoz, mientras que las mujeres, presentan un mayor predominio de síntomas disautonómicos y visuoespaciales<sup>8</sup>.

Encontrar patrones motores ayuda a mejorar la precisión diagnóstica y a realizar un mejor plan terapéutico centrado en la persona. Sin embargo, en las mujeres, los síntomas motores son más tardíos y se caracterizan sobre todo por rigidez reducida y temblor de reposo como primer hallazgo<sup>8</sup>.

### 2.2.2 SÍNTOMAS NO MOTORES

- **Hiposmia:** pérdida parcial del sentido del olfato, presente en casi el 90% de los pacientes.
- **Alteraciones mentales:** deterioro cognitivo, depresión, ansiedad, apatía, psicosis y demencia asociada a la EP (presente con la progresión de la enfermedad en un 30% de los pacientes).
- **Disfunción autonómica:** dolor y alteraciones somatosensoriales, disfunción urinaria, disfunción sexual, alteraciones digestivas, sialorrea, hipotensión ortostática y fatiga.
- **Alteraciones del sueño en fase REM (movimiento ocular rápido) del sueño** que cursa asociado a hipersomnia diurna<sup>20</sup>.

Algunos de estos síntomas pueden preceder a la aparición de los síntomas motores (concretamente la alteración de sueño REM, y la hiposmia) y en muchas ocasiones, son los que motivan la primera consulta que el paciente realiza a su médico. En sí mismos, constituyen un conjunto heterogéneo de signos inespecíficos que pueden aparecer en personas sin diagnóstico de EP y están ligados a la degeneración de vías cerebrales diferentes a la DA<sup>3</sup>.

El patrón de aparición de estos síntomas también parece diferir entre hombres y mujeres. La fatiga, la depresión, el dolor y los cambios de peso se dan de forma más frecuente y con mayor gravedad en mujeres<sup>8</sup>. En contraposición, los hombres cursan con mayor deterioro cognitivo<sup>8,11</sup>.

## 2.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EP es eminentemente clínico. Actualmente, se realiza a partir de una historia clínica detallada y un examen físico minucioso que confirme la existencia de parkinsonismo (el parkinsonismo comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten la bradicinesia como síntoma cardinal). Una vez determinada la existencia de parkinsonismo, se realiza un diagnóstico diferencial que permita establecer la EP como causante de la clínica<sup>3</sup>.

Es fundamental descartar causas secundarias, como el parkinsonismo inducido por fármacos. En los casos de iatrogenia, el parkinsonismo suele presentarse con síntomas simétricos dosis-dependientes, llegando a revertirse con el abandono del fármaco causante. El consumo de antipsicóticos de primera generación, metoclopramida, inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del calcio como la flunarizina, antiarrítmicos o antiepilépticos como el ácido valproico pueden producir parkinsonismo<sup>3</sup>.

Diferentes estudios plantean como un posible biomarcador la determinación de la  $\alpha$ -sinucleína en retina, orina, líquido cefalorraquídeo y plasma<sup>3</sup>. Otro posible biomarcador es el ADN libre circulante en plasma<sup>21</sup>. Sin embargo, hasta el momento, ninguno de los marcadores propuestos ha sido validado como biomarcador diagnóstico<sup>3,6,20</sup>.

Las pruebas genéticas, al considerarse la mayor parte de los casos esporádicos, no se emplean de rutina. Por otro lado, las pruebas de imagen no aportan resultados específicos de la EP y solo se usan para descartar otras enfermedades que puedan motivar la clínica (como por ejemplo, tumores intracraneales, parálisis supranuclear progresiva o síndrome de ataxia y temblor frágil ligado a X)<sup>3</sup>. Con la tomografía computarizada por emisión de *fotón único* (SPECT) se puede evidenciar si hay o no degeneración nigro-estrial *in vivo* de la sustancia DA. No obstante, su elevado costo, limita su uso a casos en los que existe una duda diagnóstica razonable.

Dadas las vicisitudes y la falta de signos y marcadores específicos, se establecen criterios diagnósticos para una mayor precisión diagnóstica. Los criterios diagnósticos clásicamente aceptados fueron los elaborados por los especialistas del *Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders* (QSBB) en 1988. Estos criterios, se basan en la identificación del síndrome parkinsoniano donde la bradicinesia es el criterio obligatorio, en la ausencia de síntomas que puedan suponer un criterio de exclusión (como por ejemplo encefalitis o tratamiento médico con bloqueadores del receptor de la dopamina) y en la presencia de criterios de apoyo (como la aparición de temblor de reposo, inicio unilateral con asimetría continua, remisión sintomática con Levodopa) (Tabla 1).

En 2015, la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS) publicó un nuevo conjunto de criterios que incluía los conocimientos y avances conseguidos hasta la fecha, postulándose como alternativa a los criterios clásicos. El aporte principal de esta nueva guía fue la de crear dos categorías diagnósticas: EP clínicamente establecido y EP clínicamente probable<sup>22</sup> (Tabla 1).

TABLA 1: Comparación de los criterios diagnósticos QSBB y MDS. <sup>3 22</sup>

CRITERIOS ESTABLECIDOS POR:	QSBB (1988)	MDS (2015)
<b>PROCEDIMIENTO DIAGNOSTICO</b>	Identificación de Síndrome parkinsoniano: Bradicinesia + uno de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rigidez muscular</li> <li>– Temblor de reposo 4-6 Hz.</li> <li>– Inestabilidad postural</li> </ul>	Presencia de Parkinsonismo: Bradicinesia + algún síntoma de temblor o rigidez en reposo
<b>SIGNOS NEGATIVOS</b>	<b>Criterios de exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antecedentes infartos cerebrales/ traumatismos craneales de repetición.</li> <li>– Presencia de encefalitis.</li> <li>– Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas.</li> <li>– Más de un familiar primer grado afecto.</li> <li>– Síntomas estrictamente unilaterales tras 3 años evolución.</li> <li>– Presencia de parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos o tumores intracraneales.</li> <li>– Afectación autonómica severa precoz.</li> <li>– Ausencia de respuesta a grandes dosis de levodopa.</li> <li>– Signo de Babinski</li> </ul>	<b>Criterios de exclusión absoluta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Signos inequívocos de afectación cerebelosa.</li> <li>– Cambios en los movimientos oculares.</li> <li>– Demencia frontotemporal variante conductual o afasia.</li> <li>– progresiva primaria (primeros 5 años).</li> <li>– Síntomas limitados exclusivamente a las extremidades inferiores durante al menos 3 años.</li> <li>– Antecedente farmacológico de antidopaminérgico (Compatibilidad con Parkinson iatrogénico).</li> <li>– Falta de respuesta a dosis altas de levodopa.</li> <li>– Cambios sensoriales corticales.</li> <li>– Imágenes nucleares de transportadores dopaminérgicos presinápticos sin alteraciones.</li> <li>– Existencia de diagnóstico alternativo compatible con la clínica.</li> </ul> <p><b>“Red flags” para el diagnóstico:</b></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Progresión rápida de la incapacidad para caminar (necesidad de silla de ruedas en los primeros 5 años).</li> <li>– Afectación bulbar temprana (disfagia grave, disfonía).</li> <li>– Estridor inspiratorio.</li> <li>– Caídas recurrentes en los primeros 3 años.</li> <li>– Anterocóclisis desproporcionada.</li> <li>– Ausencia de síntomas no motores tras 5 años de enfermedad.</li> <li>– Signos piramidales inexplicables por la EP.</li> <li>– Parkinsonismo simétrico bilateral desde el inicio.</li> </ul>
<b>SIGNOS POSITIVOS</b>	<b>Criterios de apoyo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inicio unilateral</li> <li>– Temblor de reposo.</li> <li>– Trastorno progresivo</li> <li>– Asimetría persistente.</li> <li>– Respuesta excelente a Levodopa.</li> <li>– Disquinesias inducidas por Levodopa</li> </ul>	<b>Criterios de apoyo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Respuesta clara a la terapia dopaminérgica</li> <li>– Discinesias inducidas por Levodopa</li> <li>– Temblor en reposo en una extremidad documentado.</li> <li>– Hipoosmia o denervación cardíaca simpática en gammagrafía MIBG</li> </ul>
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>	Pruebas de imagen clásicas para excluir diagnóstico diferencial	Gammagrafía MIBG para denervación simpática. Pruebas funcionales neuroimagen
<b>NIVEL DE CERTEZA</b>	<b>EP definitiva:</b> 3 o + Hallazgos de apoyo positivos.	<b>EP clínicamente establecida:</b> Ausencia de criterios de exclusión + 2 o más criterios de apoyo + No <i>Red flags</i> . <b>EP Clínicamente probable:</b> Ausencia de criterios de exclusión + Presencia de 2 o < <i>red flags</i> + criterios de apoyo iguales o superiores al número de <i>red flags</i> .

QSBB: Queen Square Brain Bank; MDS: Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento; EP: Enfermedad del Parkinson.

Como consecuencia de la a heterogeneidad clínica y la falta de signos específicos, pese a la existencia de escalas diagnósticas, en la práctica clínica diaria se cometen frecuentes errores diagnósticos (hasta un 15% pacientes con EP son diagnosticados incorrectamente)<sup>1</sup>. Además, las escalas diagnósticas se centran en los signos motores clásicos presentes cuando la EP ya se ha establecido, sin abordar la fase prodrómica, presente en algunos pacientes hasta 20 años antes del diagnóstico<sup>20</sup>. La fase preclínica de la EP ofrece una ventana de oportunidad para intervenciones neuroprotectoras, no obstante, hasta la fecha no se han identificado terapias modificadoras de la enfermedad que sean efectivas en esta etapa<sup>23</sup>.

En relación con el sexo, las mujeres presentan una incidencia menor y una edad mayor al diagnóstico<sup>24</sup>. Un estudio observacional retrospectivo realizado por Ramchandra<sup>9</sup> y colaboradores en 2025 mostró que el sexo femenino presentaba latencia diagnóstica con respecto al sexo masculino.

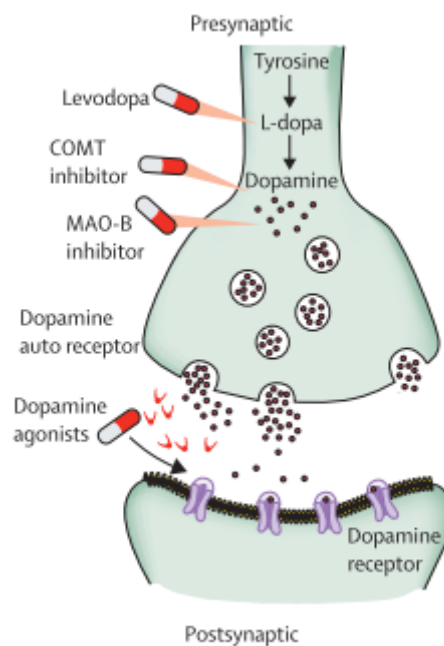
## 2.4 TRATAMIENTO

Actualmente, no existen tratamientos eficaces que modifiquen el curso ni la progresión de la neurodegeneración en la EP. Las intervenciones terapéuticas se centran en la mejoría de los síntomas atribuidos a la enfermedad, cubriendo con mayor eficacia los síntomas motores que los no motores<sup>3,8,25</sup>. En todos los casos, el tratamiento de la EP debe ser individualizado y abordado por un equipo multidisciplinario, centrado en el perfil de las necesidades del paciente y su entorno<sup>3</sup>.

El primer fármaco eficaz aprobado para tratar la EP, que consiguió aumentar la esperanza de vida fue la **Levodopa** (molécula precursora de la dopamina). Desde su introducción, este fármaco, sigue siendo el más empleado y eficaz en el tratamiento de los síntomas motores<sup>3</sup>. Sin embargo, la terapia con levodopa no está exenta de efectos secundarios. A largo plazo se asocia con el desarrollo de complicaciones motoras como la discinesia, el fenómeno de “*Wearing off*” (deterioro final de la dosis de levodopa) y el fenómeno de “*ON-OFF*” (fluctuaciones bruscas en los síntomas motores, pasando de un estado “*ON*” en el que la medicación controla los síntomas, a uno en el que los síntomas reaparecen o empeoran en el estado *OFF*)<sup>26</sup>. Además, se asume que los niveles sostenidos de levodopa se relacionan con aparición de más complicaciones<sup>27</sup>.

Algunos estudios, también han relacionado la expresión diferencial de subtipos de receptores de DA en el cerebro (el receptor D1, involucrado en la facilitación del movimiento y el receptor D2, involucrado con su inhibición) con diferentes perfiles de riesgo de desarrollar efectos adversos<sup>4</sup>. Se ha propuesto, que los polimorfismos genéticos podrían desempeñar un importante papel en la modulación del riesgo a desarrollar discinesias<sup>28</sup>.

Otras alternativas farmacológicas aprobadas en el tratamiento de síntomas motores son **los agonistas dopaminérgicos** que imitan la acción de la dopamina interaccionando con los receptores dopaminérgicos postsinápticos, **los inhibidores de la monoaminoxidasa** que impiden la degradación de la dopamina en el espacio sináptico y los **inhibidores de catecol-o-metiltransferasas** que impiden la degradación de la dopamina, los cuales actualmente no se emplean como tratamiento de primera línea por su alta tasa de efectos secundarios y por no aportar una franca mejoría sobre el control sintomático motor con respecto a la Levodopa (figura 1)<sup>1,3</sup>.



**Figura 1: Mecanismo de acción fármacos dopaminérgicos. Obtenido de ref<sup>1</sup>**

Desde el punto de vista de la respuesta a los fármacos según el sexo, se observa que las mujeres presentan mayores tasas de efectos secundarios farmacológicos y muestran una peor tolerancia a la terapia con Levodopa<sup>29,30</sup>. Estos hallazgos, se han relacionado con una mayor biodisponibilidad de levodopa en el sexo femenino<sup>8</sup>.

Como una alternativa quirúrgica para el tratamiento de pacientes con mal control postural en etapa avanzada de la enfermedad surgió la **estimulación cerebral profunda**. Se trata de una neuroestimulación quirúrgica de alta frecuencia en zonas diana, como el núcleo subtalámico, el globo pálido interno o el tálamo. Actualmente también se utiliza en el tratamiento de síntomas motores y no motores. No obstante, esta herramienta terapéutica solo está indicada en un número reducido de pacientes por sus estrictos criterios de inclusión y exclusión<sup>1,3</sup>. Varios estudios han reportado que pacientes del sexo masculino se someten con mayor frecuencia a la

cirugía<sup>8,31</sup> pese a que tanto el sexo femenino como el masculino se benefician de esta intervención terapéutica<sup>32</sup>. En este sentido, un estudio observacional de Hariz y colaboradores<sup>33</sup> realizado en 2013, asoció el sexo femenino con un mayor incremento en la calidad de vida postcirugía.

Con respecto al tratamiento de los síntomas no motores el abordaje es mucho más ambiguo y está menos estandarizado. Para el tratamiento de depresión asociado a la EP, son de primera elección los inhibidores selectivos del receptor de serotonina (Sertralina o Escitalopram) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (Venlafaxina). Para el tratamiento de la hipotensión ortostática se emplean medias de compresión como primer escalón terapéutico. Para la alteración del sueño REM se emplean de rutina sedantes como el Clonazepam y la hormona inductora del sueño, melatonina. Para la sialorrea, se emplean gotas de Atropina 1% como tratamiento base, llegando en casos muy severos a emplear toxina botulínica<sup>3</sup>.

#### **2.4.1 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN VIGOR**

Las diferencias sexuales epidemiológicas sugieren que las hormonas femeninas, concretamente el estradiol, podría tener una actividad beneficiosa sobre el sistema DA. Varios estudios observacionales han relacionado la exposición acumulada de **estrógenos** con un riesgo significativamente menor de EP. También se ha observado que son eficaces en el tratamiento de los síntomas de la EP y la discinesia inducida por levodopa. Sin embargo, debido a la acción periférica de los estrógenos no se recomiendan para el tratamiento de la EP<sup>8</sup>.

Otra línea de investigación es el desarrollo de terapias diana dirigidas para las formas genéticas LRRK2, PARK7, PINK1, PRKN y SNCA. El conocimiento de estos mecanismos moleculares podría permitir el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas, como inhibidores específicos de LRRK2. No obstante, actualmente estas terapias todavía están en fase experimental<sup>1</sup>.

### **3. OBJETIVOS**

En los últimos años se ha reconocido que en la EP el sexo biológico puede influir de manera significativa en su presentación, evolución y respuesta al tratamiento. Diversos estudios han señalado diferencias en la prevalencia, el fenotipo clínico de aparición de síntomas motores y no motores, la calidad de vida y en la respuesta a los tratamientos incluidos los efectos adversos farmacológicos entre hombres y mujeres con EP.

En este contexto, el presente trabajo propone recabar información de calidad sobre los principales avances obtenidos de la actividad científica desarrollada en este tema en los últimos años a fin de comprender las siguientes preguntas:

- I. ¿Son las diferencias sexuales un campo de investigación en expansión?
- II. ¿Cómo influye la diferencia de sexo en la fisiopatología de la EP?
- III. ¿Qué diferencias a nivel molecular y genético subyacen a los diferentes mecanismos fisiopatológicos?
- IV. ¿De qué manera difieren las formas de presentación?
- V. ¿Qué síntomas son más frecuentes en cada sexo?
- VI. ¿Afecta el sexo a la precisión diagnóstica?
- VII. ¿En que varía el tratamiento de la EP en función del sexo?

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA

Los artículos seleccionados para la presente revisión bibliográfica han sido recabados mediante una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, Web of Science, SciELO y Scopus. Adicionalmente, también se emplearon herramientas de inteligencia artificial como Open evidence, para completar la identificación de estudios relevantes.

Para la realización de los distintos apartados temáticos de la revisión, se han utilizado diferentes estrategias de búsqueda. En el apartado de introducción, de carácter más general, se utilizaron términos MeSH como *"Parkinson disease"* combinados con operadores booleanos AND y OR junto con los términos MeSH: *"epidemiology"*, *"clinical features"*, *"pathophysiology"*, *"non motor symptoms"* o *"treatment"*. Para la elaboración de los apartados de resultados y discusión la recopilación de artículos se ha focalizado empleando los términos MeSH *"Parkinson disease"* junto con operadores booleanos AND y OR y los términos *"sex differences"* OR *"gender differences"*, *"treatment"*, *"hormones"*, *quality of life* con el objetivo de restringir los resultados a estudios centrados en el enfoque de las diferencias según el sexo en la EP.

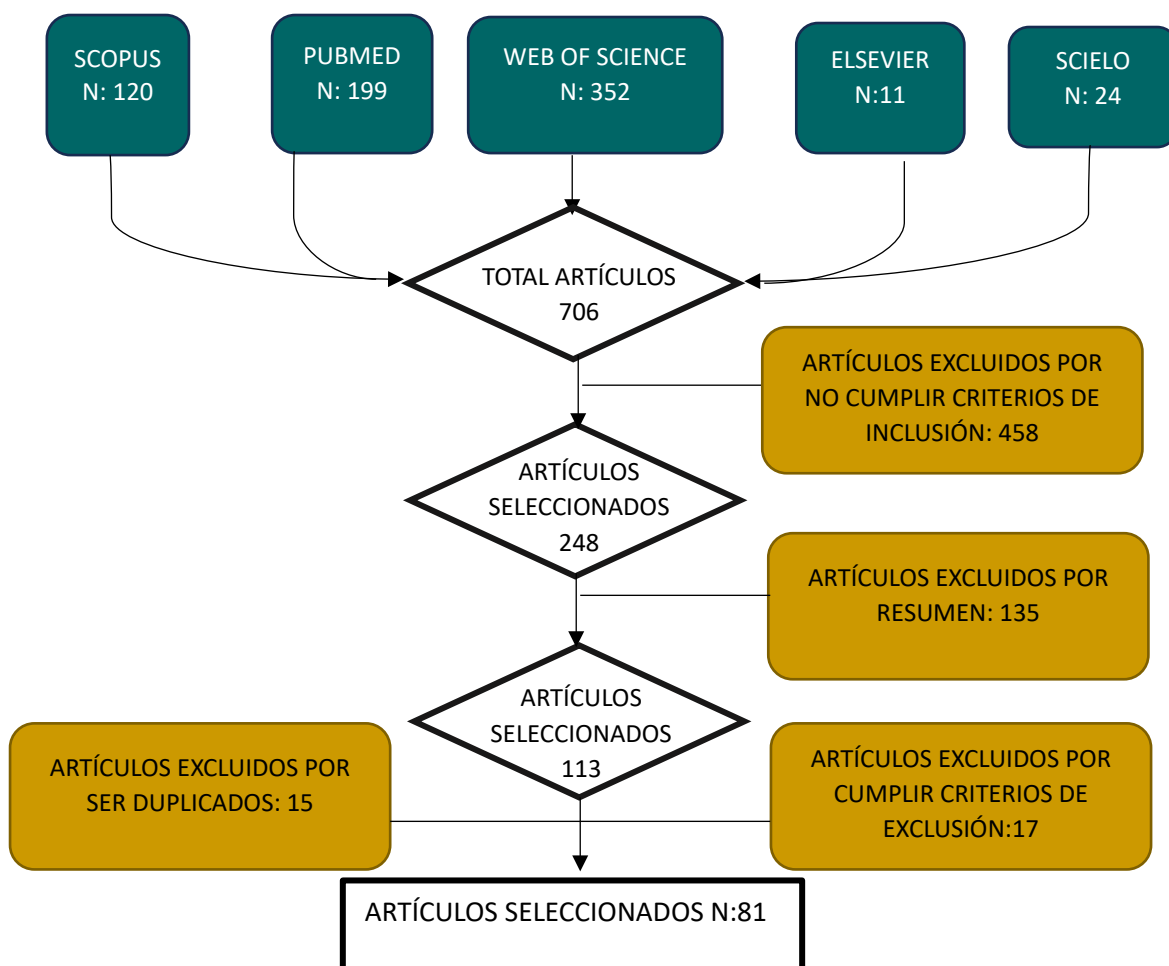
Los diferentes resultados arrojados por las bases de datos se han cribado según las métricas de calidad de la producción científica, como el factor de impacto y *CiteScore (Scopus)* de las revistas científicas, el año de publicación (priorizando estudios publicados en los últimos 10 años), el tipo de estudio realizado (ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis, estudios de casos y controles y revisiones bibliográficas) y la disponibilidad de acceso al documento (*Open Access* o títulos suscritos por la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza).

## 4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN

Se han priorizado estudios publicados en inglés y español sobre otros idiomas, estudios con humanos sobre ensayos con animales (roedores), artículos con fecha de publicación dentro de los últimos 16 años, priorizando aquellos publicados en los últimos cinco años (más del 75% de los artículos) y estudios procedentes de revistas de alto impacto.

Se ha descartado aquellos artículos que no se adaptaban al objetivo de esta revisión bibliográfica, así como artículos obsoletos o duplicados y artículos que carecían de rigor científico a la hora de realizar el estudio (tamaño muestral insuficiente, muestras no homogéneas, datos no apareados, resultados sesgados). También han sido descartados algunos artículos que no incluían como variable el sexo a la hora de elaborar resultados.

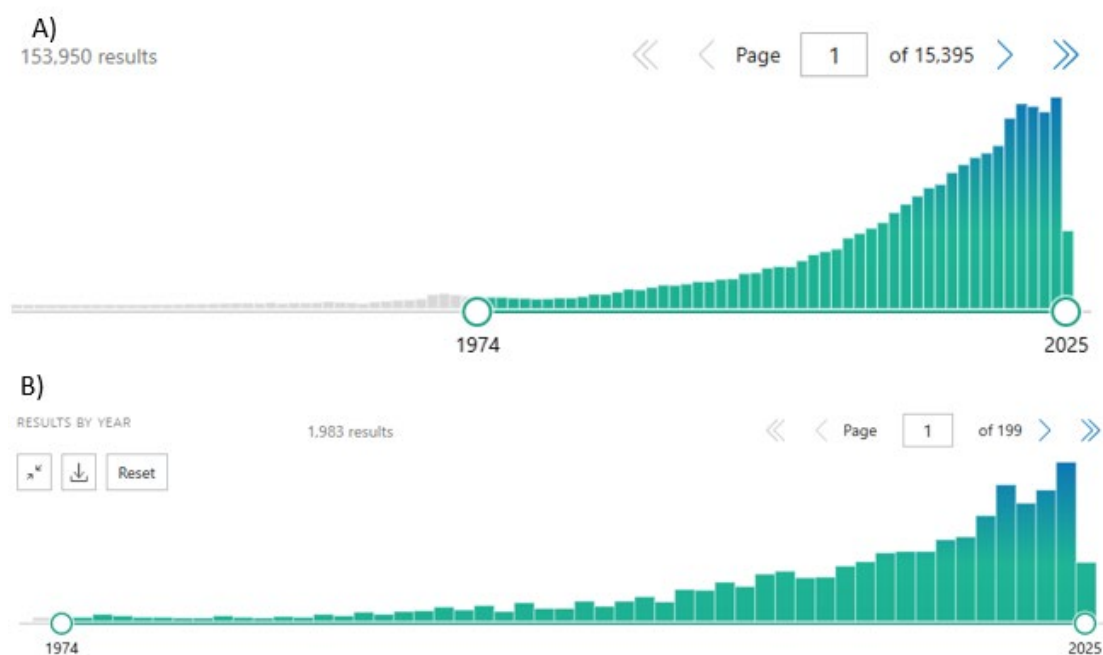
## 4.3 DIAGRAMA DE FLUJO ARTÍCULOS SELECCIONADOS



**Figura 2:** Diagrama del flujo de selección de artículos. Elaboración propia.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS BIBLIOGRÁFICOS



**Figura 3: (A) Resultados de la búsqueda en Pubmed con los términos MeSH: “Parkinson disease”. (B) Resultados de la búsqueda en Pubmed con los términos MeSH: “Parkinson disease AND sex differences”.**

Al realizar la búsqueda bibliográfica sobre la enfermedad de Parkinson se encontraron 153950 resultados (Figura 3.A), sin embargo, al realizar la búsqueda sobre los estudios realizados sobre la diferencia de sexo en esta enfermedad la cantidad de trabajos encontrados es significativamente menor, solo unos 1983 trabajos, la mayoría realizados en los últimos años (Figura 3.B).

Grandes esfuerzos científicos se han centrado en conocer mejor esta enfermedad cuya incidencia está en aumento y que actualmente no cuenta con formas diagnósticas ni tratamiento modificador de la enfermedad. Sin embargo, hace relativamente pocos años que se comprendió la importancia de incorporar la variable sexo en los estudios clínicos y experimentales. Gracias al US National Institute of Mental Health en 2011 se reconoció la relevancia de realizar este tipo de estudios que permiten comprender mejor como las diferencias de sexo repercuten en diversos aspectos de desórdenes neurológicos<sup>34</sup>

## 5.2 DIFERENCIAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEPENDIENTES DEL SEXO

El sexo biológico, constituye un determinante fundamental en la organización estructural y funcional del cerebro, influenciando potencialmente la diferente susceptibilidad que presentan hombres y mujeres frente a la EP<sup>35,36</sup>. La diferenciación sexual cerebral se inicia desde las primeras etapas del desarrollo embrionario, comenzando con la transcripción del gen SRY responsable de desencadenar el desarrollo de las características sexuales masculinas y modular la neurogénesis<sup>4,13</sup>.

Durante el desarrollo fetal, la testosterona sintetizada, es reconvertida en estradiol en el sistema límbico, donde estimula la diferenciación de astrocitos y la liberación de glutamato<sup>13,37</sup>. Este aumento temprano de testosterona establece las primeras diferencias entre hombres y mujeres en la estructura y la conectividad cerebral, que condicionan las respuestas neuronales diferenciadas a las variaciones hormonales que se producen durante la adolescencia, fenómeno conocido como “organización-activación”<sup>13</sup>.

A lo largo de la vida, las fluctuaciones en los niveles de las hormonas sexuales continúan modulando la estructura y función cerebral, lo que acrecienta las diferencias fisiológicas entre los cerebros masculinos y femeninos. Esta influencia hormonal prolongada puede contribuir a la distinta susceptibilidad que presentan frente a la EP<sup>13,37</sup>.

Desde el punto de vista molecular, diversos estudios han asociado genes de los cromosomas sexuales al mecanismo fisiopatológico de la EP. En concreto, el gen SRY, además de participar en la diferenciación sexual, se expresa en regiones cerebrales con niveles elevados de dopamina como la SN, donde regula positivamente la expresión de enzimas implicadas en la síntesis DA<sup>14,37</sup>. Cuando la expresión de este gen está desregulada, el sistema nigro-estrial en el hombre no actúa de forma precisa, lo que podría contribuir al desarrollo de EP<sup>14,38,39</sup>.

Así mismo, se ha documentado una expresión diferencial en otros genes implicados en la patogénesis de EP. Estudios realizados en cerebros de personas sin EP, demuestran que los genes SNCA que codifica para la proteína  $\alpha$ -sinucleína y PINK-1 se encuentran sobreexpresados en hombres, mientras que los implicados en la maduración neuronal y la transducción de señales intracelulares presentan una mayor expresión en mujeres<sup>4,8,13,18,37</sup>. No obstante, no todos los estudios reportan encontrar diferencias genéticas en función del sexo, como el estudio realizado por Blauwendraat y colaboradores<sup>40</sup> en 2021, el cual no encontró disparidades genéticas autosómicas (no ligadas a los cromosomas sexuales) entre hombres y mujeres.

En lo que respecta a la herencia genética, aunque la mayoría de los casos de EP se consideran idiopáticos, un subgrupo minoritario de pacientes presenta formas monogénicas<sup>3</sup>. Dentro de los casos genéticos, una de las mutaciones más frecuentes se observa en el gen LRRK2 que codifica para la quinasa 2 de repetición rica en leucina<sup>41</sup>. Varios estudios reportaron una mayor prevalencia portadoras de LRRK2 mutados en el sexo femenino<sup>30,41</sup> y en concreto, un metaanálisis reciente identificó que dentro de los portadores con mutaciones de LRRK2, la variante G2019S afectó predominantemente a mujeres y mostró diferencias significativas fenotípicas dependientes del sexo, siendo el deterioro cognitivo y la depresión menos comunes en los portadores de G2019S masculinos<sup>13 42</sup>. Otro estudio realizado por Caminiti y colaboradores<sup>43</sup> demuestra que los hombres con EP portadores de la mutación GBA1 presentaban mayor deterioro cognitivo que las mujeres portadoras de la misma mutación.

Otros estudios han observado que en el sexo femenino se producen con mayor frecuencia alteraciones en la expresión génica vinculada a procesos como la proteólisis, la señalización de la vía Wnt y la actividad de la proteinquinasa en neuronas DA, todas ellas con potencial relevancia en la vulnerabilidad celular<sup>13,44</sup>. En contraposición, alteraciones en la expresión de genes implicados a la unión de proteínas y cobre fueron reportados más frecuentemente en el sexo masculino<sup>44</sup>.

En comparación con estudios transcriptómicos, la investigación sobre mecanismos epigenéticos específicos del sexo en la EP ha sido más limitada. No obstante, dos metaanálisis han identificado una mayor expresión de genes moduladores de la estructura de la cromatina y modificadores de las histonas en mujeres respecto a hombres enfermos, lo que sugiere que procesos epigenéticos también podrían estar implicados en la susceptibilidad diferencial entre sexos a la EP<sup>38</sup>. Otro metaanálisis realizado por López-Cerdán y colaboradores en 2022<sup>36</sup> reportó que los varones con EP presentaban mayores alteraciones en genes que codifican factores de transcripción relacionados con la homeostasis de metales, el metabolismo lipídico y la inmunidad, mientras que las mujeres presentaban mayores alteraciones en disfunción mitocondrial y lisosomal, así como en proteínas del citoesqueleto. No obstante, ambos trabajos concluyen que son necesarios más estudios<sup>36,38</sup>

Actualmente se sabe que las neuronas DA también exhiben perfiles de expresión dependientes del sexo y que realizan diferentes procesos adaptativos frente a agresiones externas, lo que sugiere que estos procesos podrían estar mediados por diferentes mecanismos en función del sexo del individuo<sup>13</sup>.

Como parece ocurrir en particular con los receptores neuronales de dopamina que presentan una expresión diferencial con mayor proporción de D1 sobre D2 en todas las regiones excepto en la corteza insular en cerebros femeninos<sup>4,45</sup>, lo cual podría estar relacionado con la resistencia o vulnerabilidad intrínseca de las mujeres a diferentes trastornos neurológicos relacionados con el sistema DA<sup>8,46</sup>.

### 5.3 DIFERENTES FACTORES Y MECANISMOS PATOGENICOS SEGÚN EL SEXO

Múltiples factores han sido implicados en la degeneración progresiva de las neuronas DA, entre ellos el envejecimiento, la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína y el estrés oxidativo. Este último, ha sido identificado como un elemento cardinal en la fisiopatología y progresión de la EP, que se encuentra presente en múltiples procesos patológicos.

El estrés oxidativo resulta de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos antioxidantes endógenos. Entre los factores que contribuyen a este desequilibrio se encuentran la disfunción del metabolismo de la dopamina, la disfunción mitocondrial, la sobrecarga de hierro, la disfunción lipídica, la neuroinflamación y la desregulación del calcio<sup>8</sup>.

Con la edad, estas alteraciones se acentúan y el metabolismo energético cerebral y la capacidad de mantener la homeostasis se van perdiendo. Al deteriorarse los mecanismos homeostáticos redox se produce una mayor acumulación de ROS, daño mitocondrial y en última instancia apoptosis neuronal<sup>36,44</sup>, mecanismos íntimamente relacionados con la neurodegeneración<sup>4,13</sup>.

Las neuronas DA son especialmente vulnerables al estrés oxidativo y los radicales libres, dado que estos últimos inhiben la cadena de transporte de electrones mitocondrial produciendo daño estructural y funcional a nivel celular<sup>44</sup>.

En condiciones no patogénicas, las enzimas eliminadoras de radicales libres como catalasa, glutatión S-transferasa y superóxido dismutasa presentan una actividad que varía en función de la región cerebral y del sexo, siendo concretamente la SN un lugar de divergencia. Se ha observado que los niveles de peróxido de hidrógeno mitocondrial son superiores en hombres. En contraposición, en mujeres, el estrógeno induce la expresión de enzimas antioxidantes en mujeres, lo que favorece una mayor capacidad para mantener niveles adecuados de glutatión<sup>44</sup>.

Teniendo en cuenta ambos procesos metabólicos diferenciales, los cerebros masculino soportan una mayor carga de estrés oxidativo que los femeninos<sup>6,13</sup>.

Sin embargo, a pesar del efecto protector de los estrógenos en las mujeres, la capacidad de absorción de calcio en las mitocondrias cerebrales es menor que en los hombres, lo que puede

comprometer su capacidad amortiguadora de la señal intracelular de calcio de forma espacial y temporal y en consecuencia, puede alterar la regulación de la fosforilación oxidativa en función de la demanda metabólica y el nivel de calcio subcelular que es un factor importante en la señalización neuronal<sup>8</sup>.

A colación de los elementos sexo-específicos comentados, la evidencia científica ha demostrado la existencia de un dimorfismo sexual mitocondrial en el cerebro humano, que podría actuar como elemento diferencial en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas<sup>8</sup>. Además, se ha observado que los niveles de hemoglobina intramitocondriales se reducen como consecuencia de interaccionar con la  $\alpha$ -sinucleína, lo cual compromete la expresión de genes implicados en la función mitocondrial. Así pues, la hemoglobina mitocondrial ha sido propuesta como un factor protector frente al daño oxidativo. Estudios comparativos sobre la hemoglobina mitocondrial en pacientes con EP revelaron que la subunidad  $\beta$  de la hemoglobina disminuye de manera más marcada en tejidos cerebrales femeninos, sugiriendo una modulación diferencial en respuesta a la diferente disponibilidad de oxígeno específica entre sexos<sup>13,44</sup>. No obstante, son necesarios más estudios que analicen en profundidad las diferencias en el estrés oxidativo en función del sexo en la EP<sup>8</sup>.

Otro factor recientemente estudiado es el papel de la neuroglia. Un ensayo clínico realizado en ratones por Mitra y colaboradores<sup>47</sup> en 2015, demuestra que el número de astrocitos y células microgliales aumenta tras exponerlos a rotenona, excepto en la SN de los machos, donde los astrocitos mantienen su número y la microglía decrece. Estos resultados respaldan la teoría de que las diferencias sexuales no solo afectan a las neuronas DA, sino también a las células de soporte del sistema nervioso, implicadas en el mantenimiento de la homeostasis cerebral<sup>13 4,37,47</sup>.

#### 5.4 HORMONAS SEXUALES Y EP

Las hormonas sexuales desempeñan un papel importante a la hora de regular el metabolismo cerebral<sup>37</sup>. Por ejemplo, la hormona femenina del grupo de los estrógenos, el estradiol, ha sido ampliamente vinculado a efectos neuroprotectores en la vía DA nigroestriatal, ya que induce respuestas adaptativas locales que preservan los niveles de dopamina en la zona lesionada. Entre sus mecanismos de acción, actúa como modulador homeostático de la bicapa lipídica, preservando el equilibrio lipídico en los micro-dominios de la membrana neuronal. También, se ha relacionado con propiedades moduladoras de la neuroinflamación, ejerciendo acción sobre las células microgliales y astrocíticas<sup>4,8,13</sup>.

Los mecanismos celulares y moleculares postulados en relación a la neuroprotección estrogénica incluyen la activación de las vías MAPK/ERK y PI3K/akt, las cuales ejercen efectos antioxidantes

y antiapoptóticos protegiendo contra la toxicidad del glutamato, la proteína  $\beta$  amiloide y el peróxido de hidrógeno. Ensayos clínicos con roedores han observado que las hembras muestran una reducción menor de neuronas DA en comparación con los machos a la exposición de toxinas<sup>4,37,38,46,48</sup>.

En relación con la homeostasis del hierro, se ha demostrado que el estrógeno puede modular el metabolismo férrico. El cuerpo estriado de los ratones machos es más susceptible a la acumulación de hierro que el de las hembras. De manera análoga, un estudio realizado en humanos concluyó que a concentraciones equivalentes de hierro, las mujeres tenían una menor probabilidad de padecer EP, lo que sugiere una posible influencia protectora de los estrógenos sobre la carga férrica<sup>8</sup>.

En este contexto, como se ha mencionado previamente, estos resultados que refuerzan la hipótesis del efecto protector estrogénico neuroprotector de los estrógenos<sup>4,16,38,46,48</sup>, sin embargo, los datos sobre hormonas masculinas, los andrógenos, particularmente sobre la testosterona, siguen siendo controvertidos y poco concluyentes sobre su posible impacto en el riesgo de contraer EP o en la modulación de sus síntomas<sup>16,38</sup>.

En estudios con ratones se ha observado asociación significativa entre niveles reducidos de testosterona y desarrollo de Alzheimer, deterioro cognitivo y demencia. Esta correlación podría estar mediada por la capacidad de la testosterona de proteger contra la acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide en cerebros de roedores. Sin embargo, las intervenciones en humanos no han arrojado resultados esclarecedores<sup>13</sup>.

La respuesta al tratamiento con esteroides sistémicos también muestra una clara diferencia según el sexo biológico. En mujeres los esteroides gonadales y el estradiol exógeno mejoran la adaptación de la vía DA nigroestriatal lesionada, protegiendo contra la pérdida DA<sup>37</sup>. En contraposición, en hombres los efectos de los esteroides gonadales y el estradiol exógeno son limitados o incluso deletéreos, posiblemente debido a diferencias estructurales y funcionales en la organización del circuito DA nigroestriatal entre ambos sexos<sup>13</sup>. En relación con esta variabilidad de respuesta Tao y colaboradores<sup>49</sup> en su ensayo clínico realizado en 2012 con roedores, observaron que la sobreexpresión del gen SRY en células DA de ratón disminuye la expresión del receptor  $\beta$  de estrógeno y aumentaba síntesis de la enzima metabolizadora de dopamina monoamino-oxidasa, demostrando que el estrógeno actúa de manera distinta en los cerebros femeninos y masculinos de ratones<sup>49</sup>.

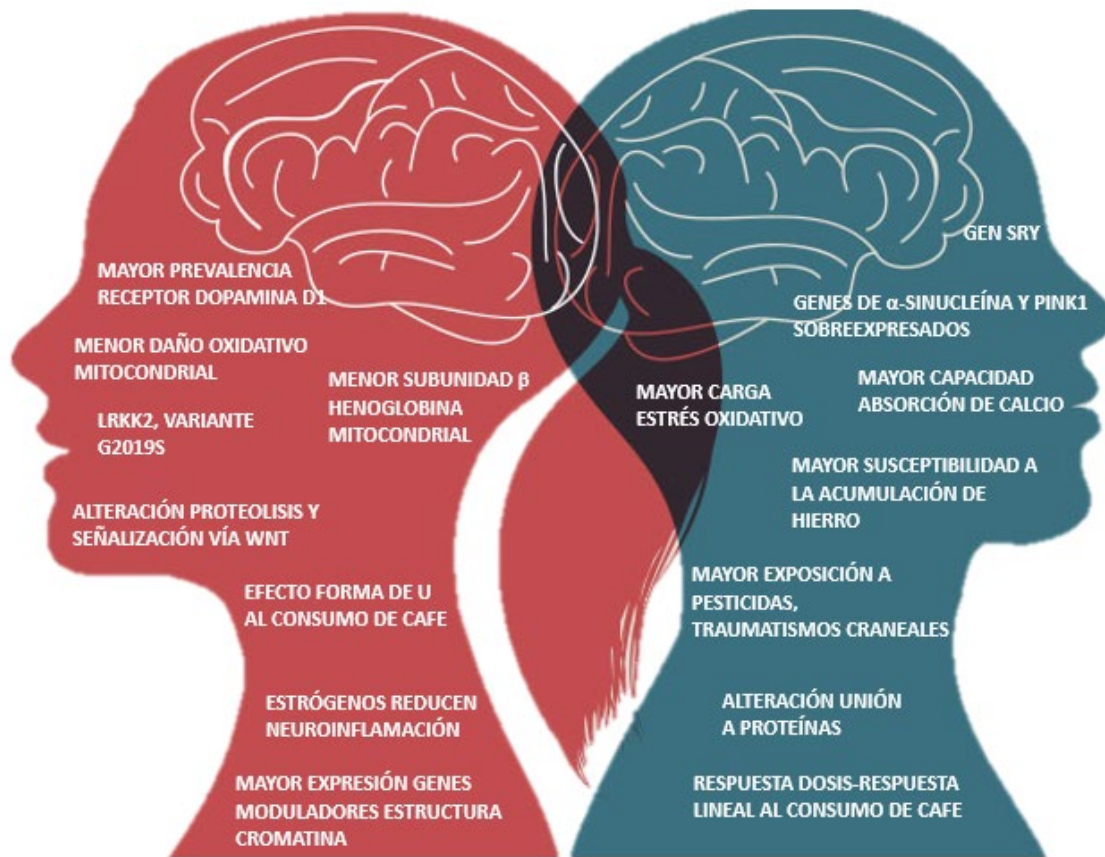
Además, los niveles locales de estrógeno fluctúan en las diferentes regiones cerebrales según el sexo, el microambiente vascular, la tasa metabólica local, la capacidad de almacenamiento

intracelular de estrógenos y el nivel de expresión local de la enzima sintetizadora P-450 aromatasas (responsable de la síntesis de estradiol). Estos resultados han impulsado el estudio del uso de terapia de reemplazo estrogénico como estrategia neuroprotectora en mujeres postmenopáusicas<sup>13,37</sup>.

## 5.5 DIFERENCIA SEGÚN EL SEXO EN LOS FACTORES DE RIESGO Y PROTECCION CONTRA EP

Los factores ambientales y conductuales asociados a la EP presentan variaciones según el sexo, no solo en términos biológicos, sino también debido a los roles socioculturales tradicionales de género. Uno de los ejemplos más notables de sesgo de género se observa en las actividades agrícolas, realizadas tradicionalmente por hombres, lo que conlleva a que se encuentren más expuestos a pesticidas, dificultando la evaluación del impacto real que presentan como agentes externos disruptores del metabolismo DA. Otro ejemplo, serían los traumatismos cerebrales, cuya incidencia también es superior en el género masculino<sup>39,50</sup>. Estas diferencias de exposición pueden contribuir a una mayor incidencia de EP en pacientes masculinos. No obstante, se necesitan más estudios para conocer el alcance de este efecto con precisión<sup>8,38</sup>.

Otros factores considerados protectores frente a la EP también muestran diferencias en su efecto fisiológico según el sexo. Un ejemplo es el consumo de cafeína, que presenta efecto dosis-respuesta lineal en hombres y en forma de U en mujeres en las cuales el efecto protector óptimo se alcanza en niveles intermedios de consumo<sup>38</sup>. Otro ejemplo es el nivel de uratos en sangre, clásicamente asociado a menor prevalencia de EP y mejor pronóstico, que presenta una correlación más débil para el sexo femenino y cuyo efecto protector potencial, a diferencia de los hombres, solo se reportó en mujeres mayores de 70 años, lo que sugiere un efecto protector sexo-específico sobre las neuronas DA nigroestriatales<sup>30,51</sup>.



**Figura 4:** Diferencias en la fisiopatología del EP según el sexo. Modificada de la ref<sup>2</sup>.

## 5.6 CLINICA DIFERENCIAL SEGÚN EL SEXO

Hombres y mujeres, no solo presentan diferente prevalencia de EP, sino que también diferentes fenotipos clínicos. En la table 2 se presentan los estudios recopilados referentes a la clínica diferencial observada en función del sexo.

**Tabla 2:** Comparativa entre estudios revisados.

Referencia bibliográfica	n	M/n (%)	H/n (%)	Tipo de estudio Objetivos del estudio	Principales resultados
Santos-García et al (2023) <sup>52</sup>	681	271 (39.8%)	410 (60.2%)	Estudio observacional, multicéntrico, transversal y longitudinal. Diferencias de síntomas, calidad de vida, tratamiento	<b>SÍNTOMAS MOTORES:</b> <b>H:</b> prevalencia de hiponimia, problema de habla y rigidez ( $p < 0.0001$ ) <b>M:</b> prevalencia de caídas ( $p = 0.022$ ), fluctuaciones y discinesias, son no significativas.

				farmacológico y progresión EP en función del sexo en cohorte española.	<p>No se observan diferencias significativas escala UPDRS-III</p> <p><b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b></p> <p><b>H:</b> prevalencia de disfunción urinaria (<math>p = 0.012</math>), hipersexualidad (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p> <p><b>M:</b> prevalencia de depresión (22.9% vs. 12%, <math>p &lt; 0.0001</math>). Menor bienestar emocional, dolor (<math>p &lt; 0.00001</math>), fatiga.</p> <p><b>TRATAMIENTO:</b></p> <p><b>M:</b> Menor dosis de levodopa equivalente diaria (<math>p = 0.002</math>)</p> <p><b>CALIDAD DE VIDA:</b></p> <p><b>H:</b> Peor puntuación en comunicación</p> <p><b>M:</b> Peor puntuación PDQ-39SI (<math>p = 0.002</math>) y EUROHIS-QOL8 (<math>p = 0.009</math>)</p> <p><b>PROGRESIÓN (2 años):</b></p> <p><b>H:</b> progresión síntomas motores (<math>p = 0.012</math>)</p> <p><b>M:</b> progresión autonomía funcional (ADLS, <math>p = 0.001</math>)</p>
Augustine et al(2015) <sup>53</sup>	1741	652 (37.5%)	1088 (62.5%)	<p>Estudio observacional transversal basado en datos de un ensayo clínico. Diferencias en función del sexo EP en fases iniciales en tratamiento dopaminérgico.</p>	<p><b>SÍNTOMAS MOTORES:</b> no diferencias significativas al diagnóstico ni en el momento de la aleatorización.</p> <p><b>EVOLUCIÓN:</b> no diferencias significativas edad de inicio síntomas, edad de diagnóstico.</p> <p><b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b></p> <p><b>M:</b> mejor resultado SCOPA-COG (memoria y función ejecutiva) y Symbol Digit Modalities (Test (velocidad cognitiva) (<math>p &lt; 0.0001</math>)</p>

<b>Kang et al (2022)</b> <sup>54</sup>	415	214 (51.5%)	201 (48.5%)	Estudio observacional retrospectivo. Estudiar diferencias clínicas EP estadios iniciales en función del sexo.	<p><b>SÍNTOMAS MOTORES:</b>  <b>M:</b> síntomas leves UPDRS III (<math>p = 0.008</math>). Menor temblor postural (<math>p = 0.002</math>)</p> <p><b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b>  <b>H:</b> disfunción sexual NMSS (<math>p = 0.005</math>)  <b>M:</b> problemas de sueño REM. Diferencia no significativa tras ajuste estadístico.  No diferencias en cognición.</p>
<b>Picillo et al (2022)</b> <sup>55</sup>	423  196 contr oles	146 (34.5%)	277 (65.5%)	Estudio cohortes longitudinal. Evaluar diferencias progresión síntomas y biomarcadores biológicos EP estadios iniciales en función del sexo	<p><b>SÍNTOMAS MOTORES:</b>  <b>H:</b> deterioro motor con el tiempo (<math>P &lt; 0.001</math>).  <u>MDS-UPDRS II</u> (impacto en vida diaria): Hombres incremento 1.27 frente a 0.7 mujeres</p> <p><b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b>  <b>H:</b> progresión (<math>p = 0.009</math>).  No diferencias significativas en depresión, sueño, síntomas urinarios.</p> <p><b>BIOMARCADORES</b>  <b>ENFERMEDAD:</b> no diferencias</p>
<b>Oltra et al (2022)</b> <sup>56</sup>	205  69 contr oles	78 (38%)	127 (62%)  40 control	Estudio casos y controles longitudinal. Diferencias atrofia cerebral y función cognitiva pacientes EP de novo sin tratamiento	<p><b>SÍNTOMAS MOTORES:</b>  <b>H:</b> severidad síntomas (<i>MDS-UPDRS III</i>, <math>p = 0.02</math>)</p> <p><b>FUNCIÓN COGNITIVA:</b>  <b>H:</b> Peor cognición global MoCA (<math>p = 0.041</math>). Menor velocidad de procesamiento (<math>p = 0.046</math>), memoria verbal (<math>p = 0.002</math>).  <b>M:</b> peor dominio visoespacial JLO (<math>p &lt; 0.05</math>).  <b>ATROFIA CORTICAL</b> (resonancia magnética):  <b>Control:</b></p>

					<p><b>H:</b> reducción volumen hipocampal.</p> <p><b>Pacientes EP:</b></p> <p><b>H:</b> mayor atrofia cerebral global, en especial en Córtez motor primario y somatosensorial, tálamo, caudado, putamen, hipocampo y tronco encéfalo.</p>
<p><b>Bakeberg et al (2021)</b> 57</p>	392	139 (35.5%)	253 (64.5%)	<p>Estudio observacional, longitudinal.</p> <p>Evaluar cognición en función del sexo en EP (rendimiento inicial y progresión)</p>	<p><b>COGNICIÓN GLOBAL:</b></p> <p><b>H:</b> Peor rendimiento cognitivo general. Deterioro con el tiempo (<math>p = 0.001</math>). Riesgo de progresión a demencia asociada a EP (<math>p = 0.011</math>)</p> <p><b>DOMINIOS ESPECÍFICOS:</b></p> <p><b>H:</b> declive lenguaje y fluidez verbal (<math>p = 0.004</math>)</p> <p><b>M:</b> declive memoria, atención, orientación y habilidades visuoespaciales (<math>p = 0.002</math>)</p>
<p><b>Iwaki et al (2021)</b><sup>58</sup></p>	5946	No se aporta con exactitud el número de hombres y mujeres	Aproximadamente: Hombres: 65% Mujeres: 35%	<p>Estudio observacional longitudinal de 12 cohortes.</p> <p>Evaluar progresión EP y diferencias en función del sexo.</p>	<p><b>PRESENTACIÓN INICIAL:</b></p> <p><b>H:</b> trastornos sueño REM, deterioro cognitivo inicial y rigidez.</p> <p><b>M:</b> síntomas depresivos y ansiedad.</p> <p><b>PROGRESIÓN:</b></p> <p><b>H:</b> progresión síntomas motores y esfera cognitiva.</p> <p><b>M:</b> disquinesias.</p>
<p><b>Farhadi et al (2017)</b><sup>59</sup></p>	157	49 (31.2%)	108 (68.7%)	<p>Estudio observacional transversal.</p> <p>Estudio diferencias clínicas EP en función del sexo.</p>	<p><b>SÍNTOMAS MOTORES:</b></p> <p>No diferencias significativas</p> <p><b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b></p> <p><b>M:</b> depresión (<math>p = 0.003</math>), fatiga, (<math>p = 0.012</math>), peor estado nutricional (<math>p = 0.003</math>).</p> <p><b>CALIDAD DE VIDA:</b></p>

					<p><b>H:</b> menor movilidad (<math>p &lt; 0.001</math>) y menor bienestar emocional.</p> <p><b>M:</b> malestar físico (<math>p &lt; 0.001</math>).</p>
<p><b>Oltra et al (2024)</b><sup>60</sup></p>	<p>211</p> <p>Contr</p> <p>oles:</p> <p>86</p>	<p>75</p> <p>(35.5%)</p> <p>43</p>	<p>136</p> <p>(64.5%)</p> <p>43</p>	<p>Estudio observacional, transversal multicéntrico.</p> <p>Investigar si existen diferencias grosor cortical entre hombres y mujeres con EP sin demencia</p>	<p><b>GROSOR CORTICAL:</b></p> <p><b>H con EP:</b> corteza significativamente más delgada en 6 regiones frontales, 3 regiones parietales, 1 región límbica (cíngulo posterior derecho).</p> <p><b>VOLUMEN ESTRUCTURAS SUBCORTICALES:</b></p> <p><b>Hombres:</b> mayor volumen amígdala derecha tanto hombres con EP, como controles.</p>
<p><b>Fullard et al (2018)</b><sup>61</sup></p>	<p>1331</p> <p>33</p>	<p>70458</p> <p>(52.9%)</p>	<p>62675</p> <p>(47.1%)</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo.</p> <p>Estudio incidencia diferentes enfermedades (comorbilidades) tras el diagnóstico de EP</p>	<p><b>H:</b> depresión (IRR = 1.28, <math>p &lt; 0.001</math>), osteoporosis (IRR = 3.01, <math>p &lt; 0.001</math>), fractura de cadera (IRR = 1.51, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Artritis reumatoide/osteoartritis (IRR = 1.47, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p><b>H:</b> Riesgo de infarto de miocardio (IRR = 0.75, <math>p &lt; 0.001</math>), fibrilación auricular (IRR = 0.80, <math>p &lt; 0.001</math>) y EPOC (IRR = 0.78, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p><b>SUPERVIVENCIA:</b></p> <p><b>M:</b> mayor supervivencia (HR (HR= 0.76, <math>p &lt; 0.001</math>))</p>
<p><b>Tosserams et al (2021)</b><sup>62</sup></p>	<p>5702</p>	<p>No se aporta número exacto</p> <p>Aproximadamente:</p> <p>M Promedio en los (29.6%)</p> <p>H Promedio en los estudios (70.4%)</p>		<p>Revisión sistemática y meta-análisis a partir de 16 estudios epidemiológicos.</p> <p>Investigar diferencias prevalencia</p>	<p><b>PREVALENCIA GLOBAL:</b> 43% pacientes EP (IC 95%: 33-53%)</p> <p><b>PREVALENCIA ESPECÍFICA POR SEXO:</b></p> <p><b>H:</b> 44% (IC 95%: 34-54%)</p> <p><b>M:</b> 42% (IC 95%: 31-52%)</p> <p><b>No</b> diferencias significativas en función del sexo (<math>p = 0.333</math>)</p>

				congelación de la marcha en función del sexo en la EP.	
<b>Murueta-Goyena et al (2025)<sup>63</sup></b>	172	61 (35.4%)	111 (64.6%)	Estudio longitudinal y observacional. Evaluar riesgos específicos para caídas en pacientes con EP estadios iniciales en función del sexo	<b>PREDICTORES DE CAÍDAS:</b> <b>H:</b> congelación de la marcha, diferencias no significativas ( $p = 0.053$ ). <b>M:</b> fluctuaciones motoras (HR = 1.8, $p < 0.001$ ), inestabilidad postural (HR = 4.2, $p = 0.003$ ).
<b>Bovenzi et al (2024)<sup>64</sup></b>	154	62 (40.3%)	92 (59.7%)	Estudio observacional. Estudiar diferencias de problemas de sueño en pacientes con EP en función del sexo y su relación con la calidad de vida.	<b>ALTERACIONES SUEÑO:</b> <b>M:</b> puntuaciones más altas escala PDSS-2. Prevalencia de alteraciones sueño ( $p = 0.002$ ) y movimiento nocturno ( $p = 0.025$ ) <b>SÍNTOMAS NO MOTORES:</b> <b>M:</b> dolor ( $p = 0.007$ ) y sudoración ( $p = 0.001$ ) del NMSS. <b>CALIDAD DE VIDA:</b> <b>M:</b> peor bienestar emocional ( $p = 0.002$ ) y PDQ-39 ( $p = 0.029$ )
<b>Chang et al (2023)<sup>65</sup></b>	144	66 (45.8%)	78 (54.2%)	Estudio observacional prospectivo. Estudiar diferencias disfunción gastrointestinal en función del sexo.	<b>ALTERACIONES GASTROINTESTINALES:</b> <b>H:</b> mayor frecuencia de defecación diaria ( $p = 0.001$ ). <b>M:</b> Saciedad precoz ( $p = 0,002$ ), hinchazón ( $p = 0,006$ ), ardor ( $p = 0,013$ ).

Se presenta cada artículo con los datos del primer autor, año de publicación y referencia bibliográfica. Además, se muestra número (n) y porcentaje (%) de hombres (H) y mujeres (M) participantes con EP y sin EP (controles) especificando el tipo de estudio realizado, los principales objetivos y los resultados obtenidos en cada estudio. EP: enfermedad de Parkinson; UPDRS: UPDRS: escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Se consideró significativo  $p < 0.01$ .

En general, se observa que las mujeres tienden a debutar a una edad más avanzada y con mayor prevalencia de temblores como síntoma inicial respecto a los hombres<sup>8,24</sup>. No obstante, en el

estudio observacional de Augustine y colaboradores<sup>53</sup> no se encontraron diferencias significativas en estos parámetros (Tabla 2).

En estadios tempranos de la enfermedad, las mujeres presentan, síntomas motores más leves, evaluados mediante la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III<sup>52,54,56</sup>. Además, se observa una progresión más benigna de estos síntomas respecto a los hombres<sup>52,54,55</sup>.

Sin embargo, en dominios específicos, las mujeres presentan mayor afectación del equilibrio e incremento del número de caídas<sup>18,52</sup> por presentar mayor inestabilidad postural y discinesias<sup>63</sup>. En contraste, los hombres suelen experimentar mayor rigidez<sup>52,58,66</sup>, problemas en el habla e hipomimia<sup>52,58</sup>. La congelación de la marcha no ha sido reportado como síntoma diferencial en función del sexo<sup>62</sup>.

Respecto a la respuesta al tratamiento dopaminérgico, se observa mayor prevalencia de disquinesias en el sexo femenino<sup>24,52,58</sup> (Tabla 3). Iwaki y colaboradores<sup>58</sup> sugieren que el pertenecer al sexo femenino es factor de riesgo de disquinesias, independientemente de recibir dosis menores de levodopa y, correlacionan este hallazgo con la mayor biodisponibilidad de levodopa presente en mujeres.

En lo referente a la esfera cognitiva, las mujeres tienden a presentar un mejor desempeño cognitivo global en estadios iniciales de la enfermedad<sup>53,56-58,67</sup> mientras que los hombres suelen presentar mayor atrofia cerebral y conectividad interrumpida<sup>60,66,68</sup>. El estudio realizado por Tremblay y colaboradores<sup>68</sup> reveló que los hombres con enfermedad de Parkinson sufrieron una pérdida de tejido en 11 regiones corticales significativamente mayor que las mujeres. El estudio de Oltra y colaboradores<sup>56</sup> de casos y controles en 2022, demostró que incluso en sujetos sanos, los hombres presentaban una reducción del volumen hipocampal comparando con las mujeres. Esta diferencia estructural es más marcada en pacientes con EP, con mayor atrofia cerebral global y particularmente, del córtex motor primario, del somatosensorial, del tálamo, de los núcleos caudado y putamen, del hipocampo y del tronco encéfalo (Tabla 2).

Estos hallazgos, fueron confirmados en un estudio observacional posterior<sup>60</sup>, en el que se valoró el grosor cortical de hombres y mujeres con EP, sin demencia, concluyendo que los hombres presentaban un menor grosor cortical en diferentes áreas cerebrales, sugiriendo una progresión más acelerada de la atrofia cerebral del cerebro masculino con EP que en el caso de las mujeres (Tabla 2).

Al analizar los dominios cognitivos específicos, varios estudios reportaron que las mujeres obtienen peores puntuaciones en habilidades visoespaciales y orientación, mientras que los

hombres, presentan peor desempeño en fluidez y dominio del lenguaje<sup>52,56,57</sup> (Tabla 3). En este sentido, Bakeberg y colaboradores<sup>57</sup>, asociaron sexo masculino con riesgo a desarrollar demencia asociada a la EP. No obstante, en este tema se encontraron discrepancias ya que otros autores sugieren que la incidencia de demencia está más ligada al tiempo de supervivencia con la enfermedad que al sexo<sup>19</sup>, por lo que se requieren más estudios que confirmen los hallazgos.

Las mujeres experimentan mayor prevalencia de síntomas no motores<sup>8,69</sup>, reportando mayor frecuencia de síntomas acompañantes como depresión, sudoración, saciedad precoz, hinchazón, ansiedad, fatiga y dolor<sup>52,58,59,64,65,67,69</sup>. En contraste, los hombres, presentan más problemas de sueño REM, disfunción sexual, hipersexualidad y disfunción urinaria<sup>52,54,58,69</sup> (Tabla 3). Sin embargo, hay controversias entre los diferentes estudios sobre estas diferencias, por ejemplo el estudio de cohortes longitudinal de Picillo<sup>55</sup> no encontró diferencias significativas en estos síntomas, o el estudio observacional de Bonvenzi y colaboradores<sup>64</sup> que reportó mayores problemas de sueño en el sexo femenino.

Tomando la diferencia sintomática en consideración, varios estudios reportaron que las mujeres experimentaban latencia diagnóstica frente a los hombres, atribuyendo las diferencias temporales encontradas a la mayor prevalencia de síntomas no motores de carácter más inespecífico y al curso más indolente de la sintomatología motora inicial que suelen presentar pacientes del sexo femenino<sup>9,28,70</sup>.

Estudios sobre la incidencia de diferentes comorbilidades tras el diagnóstico de EP como el estudio de cohortes retrospectivo de Fullard y colaboradores<sup>61</sup>, establecen que las mujeres presentan mayor incidencia de depresión, artritis reumatoide, fracturas de cadera y osteoporosis, mientras que los hombres reportaban más infartos de miocardio, fibrilación auricular y EPOC<sup>19</sup> (Tabla 2). Este estudio también reportó que la supervivencia con enfermedad era mayor en el sexo femenino, a expensas de vivir más tiempo con comorbilidades y cuidados paliativos<sup>61</sup>, hallazgo concordante con los resultados de otros estudios de supervivencia<sup>71,72</sup> (Tabla 3).

Sin embargo, estudios sobre la asociación entre la calidad de vida y el sexo biológico muestran resultados contradictorios. Mientras Picillo y colaboradores<sup>55</sup> relacionan el sexo masculino con mayor limitación funcional y mayor impacto sobre las actividades de la vida cotidiana (obtuvieron peor puntuación de la escala de MDS-UPDRS II); el estudio de Santos-García y colaboradores<sup>52</sup> relaciona al sexo femenino con una peor calidad de vida por obtener peores resultados en las escalas de PDQ-39SI, EUROHIS-QOL8, con una mayor pérdida de autonomía pese a que los hombres progresan más en severidad en los síntomas motores (Tabla 2).

En la tabla 3 se resumen los principales síntomas y signos diferenciales encontrados en la revisión bibliográfica, junto con otras características de importancia en la diferencia según el sexo.

**TABLA 3: Diferencia por sexo en síntomas motores, no motores y otros rasgos fenotípicos reportados en los estudios.**

SIGNO/SÍNTOMA	M	H	FUENTE
PREVALENCIA EP	Menor	Mayor	Ben-Shlomo et al <sup>5</sup> , Benito-León et al <sup>7</sup> , Willis et al <sup>73</sup>
EDAD DE DIAGNÓSTICO	Menor	Mayor	Georgiev et al <sup>24</sup> , Crispino et al <sup>44</sup> , Fink et al <sup>19</sup>
BRADICINESIA	Mayor	Menor	Georgiev et al <sup>24</sup>
TEMBLOR ESENCIAL	Mayor	Menor	Cerri et al <sup>8</sup> , Philippe de Souza Ferreira et al <sup>18</sup>
RIGIDEZ	Menor	Mayor	Santos-García et al <sup>52</sup> , Iwaki et al <sup>58</sup> , Beheshti et al <sup>66</sup>
CAÍDAS/INESTABILIDAD POSTURAL	Mayor	Menor	Santos-García et al <sup>52</sup> , Philippe de Souza Ferreira et al <sup>18</sup>
DISCINESIAS	Mayor	Menor	Cerri et al <sup>8</sup> , Iwaki et al <sup>58</sup> , Georgiev et al <sup>24</sup>
EFFECTOS SECUNDARIOS TERAPIA DA	Mayores	Menores	Contin et al <sup>27</sup> , Cerri et al <sup>8</sup>
DOSIS DE EQUIVALENCIA DE LEVODOPA	Menor	Mayor	Contin et al <sup>27</sup> , Conti et al <sup>26</sup>
SUEÑO REM	Mejor	Peor	Iwaki et al <sup>58</sup>
COGNICIÓN GENERAL	Mejor	Peor	Augustine et al <sup>53</sup> , Oltra et al <sup>56</sup> , Bakeberg et al <sup>57</sup> , Beheshti et al <sup>66</sup> , Maas et al <sup>67</sup>
MEMORÍA VERBAL	Mejor	Peor	Bakeberg et al <sup>57</sup>
HABILIDAD VISUOESPACIAL	Menor	Mayor	Santos-García et al <sup>52</sup> , Oltra et al <sup>56</sup> , Bakeberg et al <sup>57</sup>
DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	Mayor	Menor	Santos-García et al <sup>52</sup> , Farhadi et al <sup>59</sup> , Sauerbier et al <sup>69</sup> , Maas et al <sup>67</sup>
DEMENCIA ASOCIADA A EP	Menor	Mayor	Bakeberg et al <sup>57</sup> , Picillo et al <sup>28</sup> , Beheshti et al <sup>66</sup>

<b>DISFUNCIÓN SEXUAL</b>	Menor	Mayor	Santos-García et al <sup>52</sup> Kang et al <sup>54</sup> , Sauerbie et al <sup>69</sup>
<b>CALIDAD DE VIDA</b>	Menor	Mayor	Santos-García et al <sup>52</sup> Abraham et al <sup>74</sup> , Bonvenuti et al <sup>64</sup> , Maas et al <sup>67</sup>
<b>DOLOR Y FATIGA</b>	Mayor	Menor	Santos-García et al <sup>52</sup> , Sauerbier et al <sup>69</sup> , Russillo et al <sup>30</sup>
<b>DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL</b>	Mayor	Menor	Ganhg Et al <sup>65</sup>
<b>ACCESO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	Menor	Mayor	Hendriks et al <sup>75</sup> somma et al <sup>76</sup> , Maccarrone et al <sup>31</sup>
<b>SUPERVIVENCIA</b>	Mayor	Menor	Fullard et al <sup>61</sup> , Rong et al <sup>72</sup> , Diem-Zangerl et al <sup>71</sup> , Cattaneo et al <sup>4</sup>

**M: mujeres; H: hombres. Elaboración propia**

## 5.7 DIFERENCIA POR SEXO EN EL TRATAMIENTO Y RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Actualmente no existen tratamientos eficaces que modifiquen la progresión de la neurodegeneración en la EP, por lo que las intervenciones terapéuticas son de tipo sintomáticas. Los pilares del tratamiento siguen siendo la levodopa y los fármacos dopaminérgicos para el tratamiento en estadios iniciales<sup>25</sup> a pesar de su farmacocinética compleja y efectos secundarios. Numerosos estudios han evidenciado que el sexo femenino presenta una mayor prevalencia de efectos adversos relacionados con la farmacocinética<sup>18,28,29,46</sup>. Conti y colaboradores<sup>27</sup> en 2022 estudiaron a 500 pacientes con parkinsonismo (308 hombres (61.6%) y 192 mujeres (38.4%)) en los que evaluaron la relación entre las concentraciones plasmáticas de Levodopa y las respuestas motoras. El estudio determinó que las mujeres presentaban un 27 % más de biodisponibilidad del fármaco, con menor aclaramiento plasmático, por lo que alcanzaron mayores concentraciones máximas en sangre ( $C_{max}$ ), incluso tras ajustar la dosis al peso corporal. Resultados similares a los obtenidos por Conti y colaboradores<sup>26</sup> en 2022 en un estudio con pacientes con EP que iniciaron Levodopa de *novo*. Estos hallazgos sugieren que las mujeres podrían requerir hasta un 25 % menos de dosis de levodopa por kilogramo de peso para lograr una respuesta terapéutica equivalente a la de los hombres<sup>26,27</sup>. Además, se ha observado una mayor prevalencia de disquinesias en el sexo femenino, lo que refuerza la hipótesis de que el exceso de levodopa genera efectos motores adversos<sup>8,27,28,58</sup> (Figura 5).

Actualmente debido a la urgente necesidad de encontrar tratamientos efectivos para tratar esta enfermedad han surgido múltiples líneas de investigación, muchas de las cuales estudian el empleo terapéutico de hormonas como los estrógenos<sup>11,25</sup>. Varios de estos ensayos se basan en estudios que han identificado una correlación entre el inicio de la menopausia y la edad de debut de la EP y una correlación entre mujeres con menopausia tardía o que utilizaron terapia de reemplazo estrogénico (TRE) y un menor riesgo de desarrollar EP<sup>38 8</sup>.

Un metaanálisis realizado por Song y colaboradores en 2020<sup>17</sup>, correlacionó el uso de TRE con un menor riesgo de incidencia de EP al comparar dos grupos; mujeres que habían recibido TRE y mujeres que no como grupo control (OR = 0.470 (IC 95%: 0.368–0.600),  $p < 0.001$ ). Lo que sugiere que la terapia hormonal podría ser beneficiosa<sup>17</sup>. Sin embargo, el uso generalizado del estrógeno no está exento de riesgos potenciales, como el incremento en la incidencia de cánceres ginecológicos o el efecto feminizante en hombres lo que limita su aplicación<sup>8</sup> (Figura 5).

En este sentido, una línea interesante de razonamiento sería el empleo de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), que ejercen actividad antagonista del estrógeno en el tejido mamario mientras que agonizan el efecto de los estrógenos en otros tejidos, como puede ser el hueso o el tejido uterino. Los SERMs podrían ofrecer beneficios neuroprotectores sin asociar los efectos secundarios sistémicos comentados<sup>8</sup>. Entre ellos, el raloxifeno ha sido el más estudiado, demostrando disminuir la pérdida de neuronas DA y reducir la neuroinflamación en modelos de roedores expuestos a sustancias neurotóxicas<sup>77</sup> (Figura 5).

En lo referente a las diferencias en el abordaje de síntomas no motores en función del sexo, la literatura es más escasa y menos concluyente. Algunos estudios han asociado la edad avanzada y el sexo masculino con una mayor tasa de prescripciones de antipsicóticos durante el seguimiento. Este hallazgo parece estar relacionado con el hecho de que los pacientes varones son más propensos a presentar conductas agresivas<sup>8,78</sup>. Por otro lado, un estudio observacional retrospectivo realizado por Miller-Patterson y colaboradores<sup>79</sup> en 2020 concluyó que los hombres reciben significativamente más tratamiento para tratar síntomas de disfunción urinaria (el 23,04 % de hombres recibieron tratamiento frente al 6,73 % de mujeres,  $p < 0,001$ ), y síntomas de disfunción sexual (15,69 % hombres vs. 0 % mujeres,  $p < 0,001$ ) que las mujeres, sin encontrar diferencias significativas respecto al tratamiento de síntomas gastrointestinales ( $p=0.073$ ) (Figura 5). Otro estudio no encontró diferencias significativas en función del sexo en la toma de antidepresivos y benzodiazepinas a pesar de la mayor prevalencia de estos síntomas en

mujeres, lo que podría sugerir un infratratamiento de las fluctuaciones no motoras en el sexo femenino<sup>28</sup>.

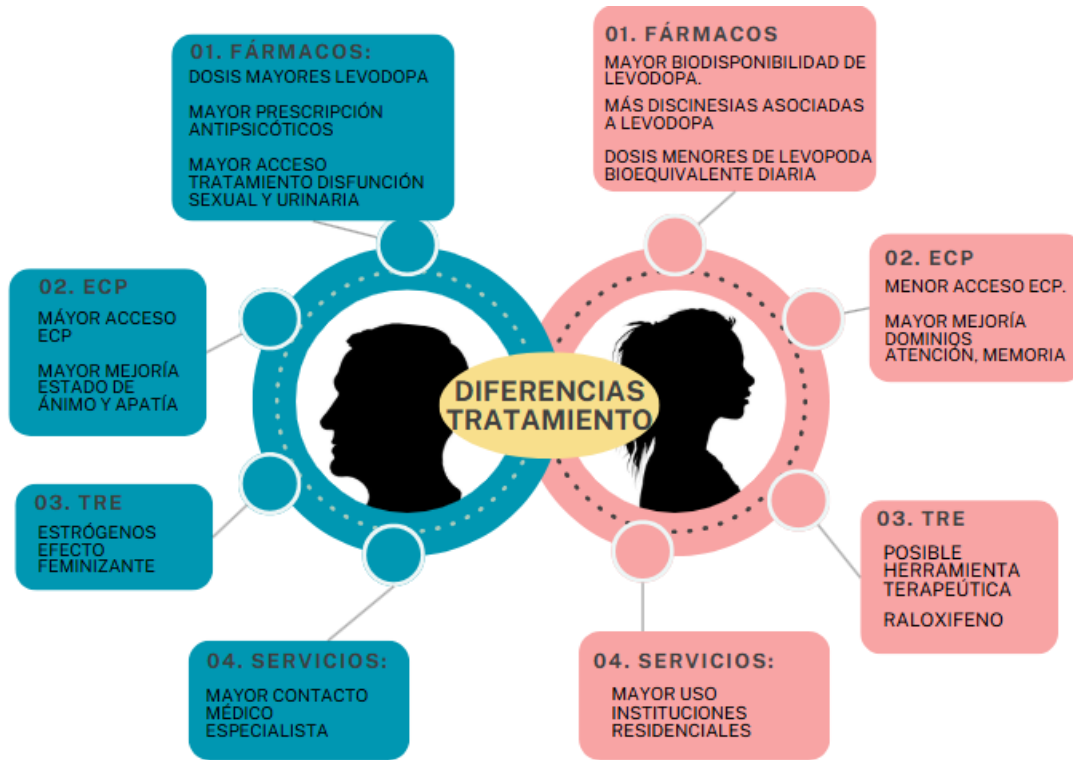
Actualmente los casos más avanzados se tratan además con estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP), sin embargo, varios estudios han reportado un acceso minoritario de pacientes con claro predominio del sexo masculino en este tipo de tratamiento<sup>31,80</sup>. Chan y colaboradores en un estudio retrospectivo<sup>81</sup> con 665765 pacientes diagnosticados de EP en Estados Unidos, observó que solo el 1.3% se beneficiaron de la ECP. Analizando modelos estadísticos ajustados por edad, sexo, nivel socioeconómico y acceso a neurólogos, el estudio reveló que las mujeres presentaban un 21% menos de probabilidades de recibir ECP (OR ajustado: 0.79, IC 95%: 0.75–0.83). En concordancia con estos hallazgos, Somma y colaboradores en un estudio retrospectivo en 2024<sup>76</sup> observó que pese a la distinta prevalencia de EP entre sexos, un número significativamente mayor de hombres se sometían a la cirugía ( $p = 0.0257$ ) y que las mujeres tardaban significativamente más en acceder a dicha cirugía ( $p = 0.04$ ), presentando síntomas motores más severos antes de someterse a la ECP<sup>76</sup> (Figura 5).

Hendriks y colaboradores en una revisión sistemática en 2023<sup>75</sup> también dictaminaron que ser hombre se asociaba a una mayor probabilidad de recibir la cirugía en Estados Unidos. Además, observaron que las expectativas frente a la cirugía variaban en función del sexo. Las mujeres se muestran más preocupadas por las posibles complicaciones y requieren un mayor soporte de su entorno para aceptar el tratamiento respecto a los hombres<sup>32,75</sup>.

Estudios de seguimiento postquirúrgico, observaron una mejoría significativa de los síntomas motores y no motores respecto al estado prequirúrgico de los pacientes con EP avanzada, pero no encontraron diferencias en función del sexo en los primeros años<sup>75,76 82</sup>. No obstante, estudios prospectivos a 5 años tras la cirugía, evidenciaron que la mejoría del temblor era significativamente mayor en mujeres<sup>75</sup>. Al analizar dominios específicos, algunos estudios han reportado mayores beneficios en mujeres, especialmente en síntomas depresivos, atención y memoria (evaluados mediante Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)), mientras que los hombres mejoran más en estado de ánimo y apatía, aunque los resultados son heterogéneos y se requieren más investigaciones para confirmar estas diferencias<sup>75</sup>.

Finalmente, en lo referente al acceso a servicios sanitarios y entidades de soporte en los pacientes con EP los estudios son minoritarios. No obstante, un estudio de cohortes retrospectiva realizado por Fullard y colaboradores<sup>61</sup> en 2018 con 133133 pacientes diagnosticados de EP que fueron seguidos en su evolución durante 6 años, reportó que las mujeres hicieron mayor uso de instituciones residenciales (12.6% de mujeres frente al 7.4% de

hombres,  $p < 0.01$ ) mientras que los hombres tuvieron más contacto con médicos especialistas ( $p < 0.01$ ) (Figura 5).



**Figura 5:** Diferencias en el tratamiento y respuestas al tratamiento en función del sexo. ECP: Estimulación cerebral profunda; TRE: terapia de reemplazo estrogénico. Elaboración propia utilizando la herramienta Canva.<sup>83</sup>

## 6. DISCUSIÓN

La EP se caracteriza por presentar una notable heterogeneidad clínica. Cada vez hay mayor evidencia que respalda el papel del sexo como un factor modulador en su presentación, progresión y respuesta al tratamiento. Los hallazgos expuestos en esta revisión abordan las diferencias encontradas en función del sexo en lo referente a la fisiopatología, sintomatología y tratamiento presentes en la literatura.

En cuanto a los resultados obtenidos, las disparidades en prevalencia y progresión clínica en función del sexo observadas parecen estar en consonancia con las diferencias genéticas, etiopatogénicas, ambientales y hormonales, que actúan modulando la vulnerabilidad diferencial individual<sup>8,13,36,44</sup>.

La influencia genética en la EP, previamente considerada como un criterio de exclusión en los criterios diagnósticos originales del QSBB de 1989, está cobrando cada vez mayor relevancia<sup>3,22</sup>.

Aunque la penetrancia es variable y la mayor parte de los casos de EP se consideran idiopáticos<sup>3,12</sup>, se ha identificado un número creciente de alteraciones genéticas que actúan modulando la vulnerabilidad diferencial de desarrollar la enfermedad y presentan un patrón de expresión según el sexo<sup>13,36</sup>. En concreto, genes como SNCA, PINK1, GBA1, LRRK2, y SRY muestran diferencias en sus niveles de expresión entre hombres y mujeres, lo que podría explicar las disparidades observadas en otros artículos en lo referente a prevalencia y progresión<sup>8,13,43,44</sup>.

Por otro lado, los diferentes mecanismos implicados en el estrés oxidativo, íntimamente relacionados con la etiopatogenia de la EP también parecen actuar con impronta sexual<sup>6,44</sup>. Se ha observado que las mujeres presentan niveles más altos de enzimas antioxidantes, lo que podría ofrecer una protección relativa frente a la neurodegeneración DA<sup>8,13,44</sup>. Sin embargo, todavía son desconocidos muchos factores que contribuyen al desarrollo y perpetuación de la EP, por lo que, aunque los estudios recopilados reflejen las diferencias encontradas, solo pueden teorizar sobre la trascendencia funcional de estas. Además, algunos de los ensayos seleccionados no fueron realizados en humanos, sino en roedores<sup>45,47,49,77</sup>. Estos ensayos cuentan con una validez externa limitada, al no ser extrapolables a una población humana. A la luz de los hallazgos y las limitaciones expuestas, más estudios son necesarios para poder comprender realmente cómo funcionan las divergencias funcionales encontradas.

A su vez, el diagnóstico de la EP sigue siendo clínico, realizado principalmente a partir de los criterios diagnósticos establecidos por el QSBB (1918) y revisados por la MDS (2015)<sup>3,20,22</sup>. Estos criterios se centran en la presencia de los síntomas motores clásicos, sin abordar la fase preclínica de la enfermedad<sup>20</sup>. Además, estos criterios no tienen en consideración las diferencias clínicas en función del sexo, lo que podría contribuir a una latencia diagnóstica en las mujeres, quienes al presentar un debut de síntomas motores menos florido y una mayor prevalencia de síntomas no motores de carácter más inespecífico, no se ajustan a los criterios diagnósticos<sup>9,70</sup>. Si bien se ha propuesto el uso de diferentes biomarcadores, como la  $\alpha$ -sinucleína plasmática<sup>3</sup> o el ADN libre circulante<sup>21</sup>, ninguno de ellos ha sido validado aún para ser usado en la práctica clínica<sup>1,3,20</sup>.

En lo referente a la clínica diferencial, los estudios revisados sugieren que los hombres con EP tienden a desarrollar síntomas motores más intensos en etapas iniciales con mayor rigidez y muestran un deterioro cognitivo global más agresivo a lo largo del tiempo<sup>24,52,54-58,66,67</sup>, mientras que las mujeres presentan una mayor prevalencia de síntomas no motores, como depresión, ansiedad, alteraciones digestivas o dolor crónico<sup>8,24,52,58,59,65</sup> y desarrollan más efectos adversos farmacológicos<sup>8,26-28,46</sup>.

No obstante, la mayoría de estudios analizados no emplearon aleatorizaciones estratificadas para equilibrar el número de participantes por sexo, siendo la proporción de hombres superior a la de mujeres en casi la totalidad de estudios<sup>31,43,52,53,55-60,64,65,74</sup>, lo que limita la capacidad de generalizar los hallazgos que enuncian. Esta disparidad de participación era esperable al ser la EP una enfermedad más prevalente en hombres, pero dificulta el análisis de sintomatología diferencial en función del sexo y resalta la necesidad de desarrollar estudios futuros con muestras más equilibradas<sup>10</sup>. Otra limitación a tener en cuenta es que una gran proporción de estudios se centraban en pacientes con EP en estadios iniciales<sup>53-57,63,67</sup>, mientras que sería más interesante realizar estudios longitudinales con seguimiento a largo plazo para evaluar si las diferencias observadas en función del sexo se mantienen o se acrecientan en fases avanzadas de la enfermedad.

La calidad de vida en pacientes con EP también ha sido analizada con resultados contradictorios. Santos-García y colaboradores<sup>52</sup> en una cohorte de pacientes españoles observaron que las mujeres presentaban peor calidad de vida en relación a peores puntuaciones obtenidas en escalas PDQ-39SI y EUROHIS-QOL8. En contraposición, Farhadi y colaboradores<sup>59</sup> relacionaron la calidad de vida con una menor movilidad y un peor bienestar emocional en los hombres. Otros estudios, no midieron de forma directa la calidad de vida<sup>53,55,58</sup>. Esta discrepancia de resultados, podría deberse a las distintas escalas empleadas y a la naturaleza subjetiva y multidimensional del concepto calidad de vida.

En cuanto al tratamiento actual de la EP, hay congruencia en la literatura científica analizada en que el sexo femenino presenta mayor biodisponibilidad de levodopa precisando dosis terapéuticas menores del fármaco mostrando mayor frecuencia de efectos adversos de origen farmacológicos<sup>8,26-28,46</sup>. Sin embargo, tanto los trabajos sobre las diferencias sexuales en tolerancia a otros fármacos antiparkinsonianos distintos a la Levodopa<sup>30</sup>, como en el tratamiento de síntomas no motores son minoritarios y precisan del desarrollo de más estudios. En relación con el tratamiento quirúrgico, la ECP, varios estudios independientes asociaron ser mujer con un menor acceso a la cirugía<sup>31,75,76,81</sup>, pese a que ambos sexos se benefician de la ECP<sup>33,75,76,82</sup>. No obstante, más estudios son necesarios, sobre todo en lo referente al seguimiento postquirúrgico a largo plazo.

En resumen, tomando todos los resultados en consideración, aunque la EP fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817<sup>3</sup>, la investigación sobre las diferencias sexuales en su fisiopatología, diagnóstico y manejo clínico todavía es incipiente (Figura 3).

## 7. CONCLUSIONES

- La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente en nuestro medio, con una prevalencia en aumento y en la que hay carencia de marcadores diagnósticos y tratamientos modificadores de la enfermedad por lo que se precisan más estudios que permitan desarrollar mejores herramientas diagnósticas y enfoques terapéuticos eficaces.
- Aunque los mecanismos etiopatogénicos de la EP aún no son del todo conocidos, el sexo biológico y el ambiente hormonal parecen desempeñar un papel fundamental en la modulación de la susceptibilidad individual a la enfermedad. Existen diferencias moleculares y genéticas relevantes, como la sobreexpresión de genes  $\alpha$ -sinucleína y PINK1 en varones, o el papel neuroprotector del estradiol en mujeres. Además, los mecanismos implicados en el estrés oxidativo, la función mitocondrial y la neuroinflamación también muestran patrones dependientes del sexo.
- Respecto a la clínica, se ha constatado que la forma de presentación clínica varía en función del sexo. Los hombres tienden a debutar con síntomas motores más graves acompañado por un declive cognitivo global más acelerado y un mayor riesgo de desarrollo de demencia; mientras que las mujeres son más propensas a experimentar síntomas no motores como depresión, dolor crónico, alteraciones digestivas, fatiga y deterioro de la orientación visuoespacial. No obstante, la mayoría de estudios se realizaron en estadios iniciales de la EP, por lo que es necesario realizar estudios longitudinales que evalúen las diferencias observadas también en fases más avanzadas de la enfermedad.
- Los criterios diagnósticos actualmente empleados se rigen principalmente por la presencia de síntomas motores clásicos, lo que puede contribuir a retrasar el diagnóstico en las mujeres que suelen debutar con una sintomatología motora más leve. El diagnóstico tardío implica un impacto negativo directo en la calidad de vida de estas pacientes.
- Pese a que diversos estudios han observado una mayor biodisponibilidad del fármaco levodopa en mujeres, que se traduce en la aparición de mayores efectos secundarios motores, aun ajustando la dosis en función del peso corporal, las guías clínicas de tratamiento en la actualidad no recogen esta información y se siguen administrando estos fármacos con dosis ajustada al peso, pero no al sexo de los pacientes.
- La posibilidad de acceso a tratamiento quirúrgico, ECP, en estadios avanzados de la enfermedad queda restringida a un número limitado de pacientes, principalmente masculinos, a pesar de que tanto hombres como mujeres se benefician de la cirugía, lo que revelaría una posible existencia de barreras de género en el acceso a este tratamiento. Por

- ende, se deberían plantear nuevamente los criterios de admisión de pacientes para la realización de ECP teniendo en cuenta las variaciones de expresión clínica según el sexo.
- La literatura centrada en el abordaje de las diferencias en función del sexo es minoritaria y mayormente realizada en modelos animales, aunque se observa una tendencia creciente en el interés y esfuerzo científico dedicado a este tema en los últimos años.
  - Por muchos años el estudio de la EP ha estado centrado en la población masculina por lo que se desconoce en gran medida que ocurre en la población femenina. Aunque esta tendencia está cambiando, aún se observa un predominio de pacientes masculinos respecto a los femeninos en los estudios que abordan la diferencia según el sexo. Dada la prevalencia creciente de esta enfermedad en la población y el enorme impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes y en sus familiares, se torna indispensable que se inviertan más recursos en investigar la enfermedad incluyendo la variable sexo en el diseño y trabajando con una muestra equilibrada en representantes de ambos sexos.
  - En un mundo que avanza hacia la medicina personalizada y de precisión, conocer las diferentes vías patológicas, afectaciones clínicas y dianas terapéuticas en dependencia del sexo es crucial para poder ofrecer idealmente una fórmula preventiva de padecer neurodegeneración o en llegado el caso, se pueda disponer de un tratamiento eficaz e individualizado para la EP.

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet [Internet]. 2021 Jun 12;397(10291):2284–303. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014067362100218X>
2. El cerebro femenino y el cerebro masculino - Yo Influyo [Internet]. Available from: <https://www.yoinfluyo.com/columnistas/lucia-legorreta/el-cerebro-femenino-y-el-cerebro-masculino/>
3. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. Acta Med Port. 2019;32(10):661–70.
4. Cattaneo C, Pagonabarraga J. Sex Differences in Parkinson's Disease: A Narrative Review. Neurol Ther [Internet]. 2024 Feb 1;14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39630386/>
5. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C. The epidemiology of Parkinson's disease. Lancet. 2024 Jan 20;403(10423):283–92.

6. Meoni G, Tenori L, Schade S, Licari C, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Metabolite and lipoprotein profiles reveal sex-related oxidative stress imbalance in de novo drug-naive Parkinson's disease patients. *npj Park Dis* [Internet]. 2022 Dec 1;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35136088/>
7. Benito-León J. Epidemiology of parkinson's disease in Spain and its contextualisation in the world. *Rev Neurol*. 2018;66(4):125–34.
8. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):501–15.
9. Ramchandra J, Inca-Martinez M, Leal TP, Chaparro-Solano HM, Salim A, Gatto EM, et al. Sex differences in the diagnosis latency of Parkinson's disease in Latin America. *Park Relat Disord* [Internet]. 2025;134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40058072/>
10. Smilowska K, Carvalho V, Szejko N, Costa J, Moro E, Antonini A. How well is the female population represented in clinical trials with infusion therapies for Parkinson's disease? A systematic review and metanalysis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2025 Jan 1;32(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39757738/>
11. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020 Aug 1;91(8):795–808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576618/>
12. Tanner CM, Ostrem JL. Parkinson's Disease. Ropper AH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Aug 1;391(5):442–52. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2401857>
13. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila Rodríguez MF, Echeverria V, García-Segura LM, Barreto GE. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Jul 1;50:18–30.
14. Czech DP, Lee J, Sim H, Parish CL, Vilain E, Harley VR. The human testis-determining factor SRY localizes in midbrain dopamine neurons and regulates multiple components of catecholamine synthesis and metabolism. *J Neurochem* [Internet]. 2012 Jul;122(2):260–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568433/>
15. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, Cardoso SM. Parkinson's Disease: A Multisystem

- Disorder. *Neurosci Bull* [Internet]. 2023;39(1):113–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>
16. Maioli S, Leander K, Nilsson P, Navarte I. Estrogen receptors and the aging brain. *Essays Biochem*. 2021;65(6):913–25.
  17. Song Y, Li S, Li X, Chen X, Wei Z, Liu Q, et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2020;14(March):1–13.
  18. Philipe de Souza Ferreira L, André da Silva R, Marques Mesquita da Costa M, Moraes de Paiva Roda V, Vizcaino S, Janisset NRLL, et al. Sex differences in Parkinson’s Disease: An emerging health question. *Clinics* [Internet]. 2022 Jan 1;77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194924/>
  19. Fink A, Dodel R, Georges D, Doblhammer G. The Impact of Sex-Specific Survival on the Incidence of Dementia in Parkinson’s Disease. *Mov Disord* [Internet]. 2023 Nov 1;38(11):2041–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37658585/>
  20. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 May 1;20(5):385–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442221000302>
  21. Ying C, Han C, Li Y, Zhang M, Xiao S, Zhao L, et al. Plasma circulating cell-free DNA integrity and relative telomere length as diagnostic biomarkers for Parkinson’s disease and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Neural Regen Res* [Internet]. 2025;20(12):3553–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39665795/>
  22. Munhoz RP, Tumas V, Pedroso JL, Silveira-Moriyama L. O diagnóstico clínico da doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(6):1–10.
  23. Salat D, Noyce AJ, Schrag A, Tolosa E. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 May 1;15(6):637–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993435/>
  24. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM. Gender differences in Parkinson’s disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2017 Dec 1;136(6):570–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670681/>
  25. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on

- treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2018 Aug 1;33(8):1248–66. Available from: [/doi/pdf/10.1002/mds.27372](https://doi/pdf/10.1002/mds.27372)
26. Conti V, Izzo V, Russillo MC, Picillo M, Amboni M, Scaglione CLM, et al. Gender Differences in Levodopa Pharmacokinetics in Levodopa-Naïve Patients With Parkinson's Disease. *Front Med* [Internet]. 2022 May 31;9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35712091/>
  27. Contin M, Lopane G, Belotti LMB, Galletti M, Cortelli P, Calandra-Buonaura G. Sex Is the Main Determinant of Levodopa Clinical Pharmacokinetics: Evidence from a Large Series of Levodopa Therapeutic Monitoring. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2022;12(8):2519–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36373294/>
  28. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol* [Internet]. 2017 Aug 1;264(8):1583–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28054129/>
  29. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2013 Jul;28(8):1064–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23630119/>
  30. Russillo MC, Andreozzi V, Erro R, Picillo M, Amboni M, Cuoco S, et al. Sex Differences in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Brain Sci* [Internet]. 2022 Jul 1;12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884724/>
  31. Maccarrone G, Saporito G, Sucapane P, Rizi C, Bruno F, Catalucci A, et al. Gender disparity in access to advanced therapies for patients with Parkinson's disease: a retrospective real-word study. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39385822/>
  32. Fullard ME, Dafoe A, Shelton E, Kern DS, Matlock DD, Morris MA. How Women and Men with Parkinson's Disease Approach Decision-Making for Deep Brain Stimulation Surgery. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2025 Apr 18;12(4):453–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39692295/>
  33. Hariz GM, Limousin P, Zrinzo L, Tripoliti E, Aviles-Olmos I, Jahanshahi M, et al. Gender differences in quality of life following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2013 Oct;128(4):281–5. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23550919/>

34. The Lancet Neurology. A spotlight on sex differences in neurological disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Apr 1;18(4):319. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878094/>
35. Pottmeier P, Nikolantonaki D, Lanner F, Peuckert C, Jazin E. Sex-biased gene expression during neural differentiation of human embryonic stem cells. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2024;12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38764741/>
36. López-Cerdán A, Andreu Z, Hidalgo MR, Grillo-Risco R, Català-Senent JF, Soler-Sáez I, et al. Unveiling sex-based differences in Parkinson's disease: a comprehensive meta-analysis of transcriptomic studies. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2022 Dec 1;13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36414996/>
37. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2014;35(3):370–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607323/>
38. Schaffner SL, Tosefsky KN, Inskter AM, Appel-Cresswell S, Schulze-Hentrich JM. Sex and gender differences in the molecular etiology of Parkinson's disease: considerations for study design and data analysis. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2025;16(1):7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39901234/>
39. Adamson A, Buck SA, Freyberg Z, De Miranda BR. Sex Differences in Dopaminergic Vulnerability to Environmental Toxicants — Implications for Parkinson's Disease. *Curr Environ Heal Reports* [Internet]. 2022 Dec 1;9(4):563–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36201109/>
40. Blauwendraat C, Iwaki H, Makarious MB, Bandres-Ciga S, Leonard HL, Grenn FP, et al. Investigation of Autosomal Genetic Sex Differences in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2021 Jul 1;90(1):35–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901317/>
41. Cilia R, Siri C, Rusconi D, Allegra R, Ghiglietti A, Sacilotto G, et al. LRRK2 mutations in Parkinson's disease: Confirmation of a gender effect in the Italian population. *Park Relat Disord* [Internet]. 2014;20(8):911–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24816003/>
42. Shu L, Zhang Y, Pan H, Xu Q, Guo J, Tang B, et al. Clinical Heterogeneity Among LRRK2

- Variants in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 Sep 19;10(SEP). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283330/>
43. Caminiti SP, Avenali M, Galli A, Malito R, Cuconato G, Galandra C, et al. Male sex accelerates cognitive decline in GBA1 Parkinson's disease. *npj Park Dis* [Internet]. 2025 Dec 1;11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40038314/>
  44. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, Ciarambino T, Politi C, Ambrosino I, et al. Gender differences and quality of life in parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Jan 1;18(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383855/>
  45. Cullity ER, Madsen HB, Perry CJ, Kim JH. Postnatal developmental trajectory of dopamine receptor 1 and 2 expression in cortical and striatal brain regions. *J Comp Neurol* [Internet]. 2019 Apr 15;527(6):1039–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30408161/>
  46. Vaidya B, Dhamija K, Guru P, Sharma SS. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021 Mar 15;895. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450279/>
  47. Mitra S, Chakrabarti N, Dutta SS, Ray S, Bhattacharya P, Sinha P, et al. Gender-specific brain regional variation of neurons, endogenous estrogen, neuroinflammation and glial cells during rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2015 Apr 30;292:46–70.
  48. Mateos L, Persson T, Kathozi S, Gil-Bea FJ, Cedazo-Minguez A. Estrogen protects against amyloid- $\beta$  toxicity by estrogen receptor  $\alpha$ -mediated inhibition of Daxx translocation. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012 Jan 11;506(2):245–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119000/>
  49. Tao Q, Fan X, Li T, Tang Y, Yang D, Le W. Gender segregation in gene expression and vulnerability to oxidative stress induced injury in ventral mesencephalic cultures of dopamine neurons. *J Neurosci Res* [Internet]. 2012 Jan;90(1):167–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919034/>
  50. Zirra A, Rao SC, Bestwick J, Rajalingam R, Marras C, Blauwendraat C, et al. Gender Differences in the Prevalence of Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2023 Jan 1;10(1):86–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36699001/>

51. Cortese M, Riise T, Engeland A, Ascherio A, Bjørnevik K. Urate and the risk of Parkinson's disease in men and women. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018 Jul 1;52:76–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615298/>
52. Santos-García D, Laguna A, Hernández-Vara J, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, Feal Panceiras MJ, et al. Sex Differences in Motor and Non-Motor Symptoms among Spanish Patients with Parkinson's Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Feb 1;12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835866/>
53. Augustine EF, Pérez A, Dhall R, Umeh CC, Videnovic A, Cambi F, et al. Sex Differences in Clinical Features of Early, Treated Parkinson's Disease. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jul 14;10(7):e0133002. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133002>
54. Kang KW, Choi SM, Kim BC. Gender differences in motor and non-motor symptoms in early Parkinson disease. *Med (United States)* [Internet]. 2022 Jan 21;101(3):E28643. Available from: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/01210/gender\\_differences\\_in\\_motor\\_and\\_non\\_motor\\_symptoms.59.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/01210/gender_differences_in_motor_and_non_motor_symptoms.59.aspx)
55. Picillo M, Lafontant DE, Bressman S, Caspell-Garcia C, Coffey C, Cho HR, et al. Sex-Related Longitudinal Change of Motor, Non-Motor, and Biological Features in Early Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2022;12(1):421–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34744052/>
56. Oltra J, Uribe C, Campabadal A, Inguanzo A, Monté-Rubio GC, Martí MJ, et al. Sex Differences in Brain and Cognition in de novo Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 Jan 6;13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35069180/>
57. Bakeberg MC, Gorecki AM, Kenna JE, Jefferson A, Byrnes M, Ghosh S, et al. Differential effects of sex on longitudinal patterns of cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol* [Internet]. 2021 May 1;268(5):1903–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399968/>
58. Iwaki H, Blauwendraat C, Leonard HL, Makarious MB, Kim JJ, Liu G, et al. Differences in the Presentation and Progression of Parkinson's Disease by Sex. *Mov Disord* [Internet]. 2021 Jan 1;36(1):106–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002231/>
59. Farhadi F, Vosoughi K, Shahidi GA, Delbari A, Lökk J, Fereshtehnejad SM. Sexual

- dimorphism in Parkinson's disease: differences in clinical manifestations, quality of life and psychosocial functioning between males and females. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017 Feb 1;13:329–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203083/>
60. Oltra J, Segura B, Strafella AP, van Eimeren T, Ibarretxe-Bilbao N, Diez-Cirarda M, et al. A multi-site study on sex differences in cortical thickness in non-demented Parkinson's disease. *NPJ Park Dis* [Internet]. 2024 Dec 1;10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38521776/>
  61. Fullard ME, Thibault DP, Todaro V, Foster S, Katz L, Morgan R, et al. Sex disparities in health and health care utilization after Parkinson diagnosis: Rethinking PD associated disability. *Park Relat Disord* [Internet]. 2018 Mar 1;48:45–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29273434/>
  62. Tosserams A, Mazaheri M, Vart P, Bloem BR, Nonnekes J. Sex and freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* [Internet]. 2021 Jan 1;268(1):125–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734354/>
  63. Murueta-Goyena A, Del Pino R, Tijero B, Ortuzar N, Ruiz-Lopez M, Fernández-Valle T, et al. Evaluating prognostic factors for falls in Parkinson's disease: A sex-based analysis. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2025 Feb 1;249. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39729786/>
  64. Bovenzi R, Conti M, De Franco V, Pierantozzi M, Schirinzi T, Cerroni R, et al. Sex differences in Parkinson's disease-related non motor symptoms: a focus on sleep problems. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2024 Oct 1;124(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38573491/>
  65. Chang HJ, Shin CM, Cho JW, Koh SB, Yang YS, Kim HT, et al. Sex differences in gastrointestinal dysfunction among patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* [Internet]. 2023 Jul 1;44(7):2375–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36854933/>
  66. Beheshti I, Booth S, Ko JH. Differences in brain aging between sexes in Parkinson's disease. *npj Park Dis* [Internet]. 2024 Dec 1;10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38355735/>
  67. Maas BR, Göttgens I, Tijssse Klasen HPS, Kapelle WM, Radder DLM, Bloem BR, et al. Age

- and gender differences in non-motor symptoms in people with Parkinson's disease. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38361642/>
68. Tremblay C, Abbasi N, Zeighami Y, Yau Y, Dadar M, Rahayel S, et al. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain* [Internet]. 2020 Oct 1;143(10):3052–66. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa234>
  69. Sauerbier A, Lenka A, Aris A, Pal PK. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Gender and Ethnic Differences. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2017 Jan 1;133:417–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802927/>
  70. Nomoto M, Tsuda H, Yamato K, Arai M. The Assessment of the Diagnostic Delay in Japanese People with Parkinson's Disease Using a Web-based Survey of Patients and Physicians. *Intern Med* [Internet]. 2023;62(6):839–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928276/>
  71. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinkla E, Ransmayr G, Oberaigner W, et al. Mortality in Parkinson's disease: A 20-year follow-up study. *Mov Disord* [Internet]. 2009 Apr 30;24(6):819–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19224612/>
  72. Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, et al. Trends in mortality from parkinson disease in the United States, 1999-2019. *Neurology* [Internet]. 2021 Nov 16;97(20):E1986–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706971/>
  73. Willis AW, Roberts E, Beck JC, Fiske B, Ross W, Savica R, et al. Incidence of Parkinson disease in North America. *npj Park Dis* [Internet]. 2022 Dec 1;8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36522332/>
  74. Abraham DS, Gruber-Baldini AL, Magder LS, McArdle PF, Tom SE, Barr E, et al. Sex differences in Parkinson's disease presentation and progression. *Park Relat Disord* [Internet]. 2019 Dec 1;69:48–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677455/>
  75. Hendriks M, Vinke RS, Georgiev D. Gender discrepancies and differences in motor and non-motor symptoms, cognition, and psychological outcomes in the treatment of Parkinson's disease with subthalamic deep brain stimulation. *Front Neurol*. 2023 Jan 8;14:1257781.
  76. Somma T, Bove I, Vitulli F, Solari D, Bocchino A, Palmiero C, et al. Gender gap in deep

- brain stimulation for Parkinson's disease: preliminary results of a retrospective study. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2024 Dec 1;47(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10143-024-02290-7>
77. Poirier AA, Côté M, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T, Soulet D. Neuroprotective and immunomodulatory effects of raloxifene in the myenteric plexus of a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2016 Dec 1;48:61–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644075/>
  78. Marras C, Austin PC, Bronskill SE, Diong C, Rochon PA. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2018 Dec 1;26(12):1244–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262407/>
  79. Miller-Patterson C, Edwards KA, Chahine LM. Sex Disparities in Autonomic Symptom Treatment in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract* [Internet]. 2020 Aug 1;7(6):718–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775527/>
  80. Gao L, Wang M, Zhou M, Yin W, Cao X. Impact of deep brain stimulation on urogenital function in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39026583/>
  81. Chan AK, McGovern RA, Brown LT, Sheehy JP, Zacharia BE, Mikell CB, et al. Disparities in access to deep brain stimulation surgery for Parkinson disease: interaction between African American race and Medicaid use. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(3):291–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24395393/>
  82. Kübler D, Astalosch M, Gaus V, Krause P, de Almeida Marcelino AL, Schneider GH, et al. Gender-specific outcomes of deep brain stimulation for Parkinson's disease — results from a single movement disorder center. *Neurol Sci* [Internet]. 2023 May 1;44(5):1625–31. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-023-06598-y>
  83. Andrés L. DIFERENCIAS TRATAMIENTO EP - Gráfico [Internet]. Canva. 2025. Available from: <https://www.canva.com/design/DAGk0KeBGOs/T8p25W8s5HNVKzM7UMa9ww/edit>