

Sexo y Percepción del Dolor y Analgesia

Cláudia Carneiro de Araújo Palmeira ¹, Hazem Adel Ashmawi, TSA ², Irimar de Paula Posso, TSA ³

Resumen: Palmeira CCA, Ashmawi HA, Posso IP – Sexo y Percepción del Dolor y Analgesia.

El sexo es un factor importante en la modulación de la experiencia dolorosa. Un gran volumen de evidencias revela que la experiencia dolorosa es diferente en los machos y en las hembras, como también la respuesta a algunas clases de analgésicos. Innumerables experimentos de laboratorio nos sugieren que las mujeres poseen un umbral doloroso menor que el de los hombres, en cuanto al dolor provocado por estímulos nociceptivos como el calor, el frío, la presión y el estímulo eléctrico. El dolor es un fenómeno dinámico que sufre la influencia de diversos mecanismos de control excitatorios e inhibitorios. Las diferencias en la percepción dolorosa relacionadas con el sexo, pueden estar asociadas a la hiperalgesia en mujeres, pero también a la hipoactividad del sistema inhibitorio de dolor en el sexo femenino. El objetivo de la presente revisión, que muestra algunas relaciones entre las hormonas gonadales, sistema nervioso central y el dolor, es suministrar puntos de referencia para la discusión de uno de los aspectos más intrigantes de la fisiopatología del dolor: la presencia de diferencias en el estímulo doloroso relacionadas con el sexo.

Descriptor: DOLOR; HORMONAS.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

Hace ya mucho tiempo que se vienen observando diferencias entre hombres y mujeres con relación a la prevalencia del dolor y la búsqueda por un tratamiento médico en condiciones dolorosas, como también en el comportamiento en respuesta al dolor y a los tratamientos. El papel de los factores sociales, culturales y biológicos, asociado a diferencias en la percepción de dolor entre los dos sexos, ya ha sido discutido. En los últimos 20 años, varias evidencias surgieron respecto de las diferencias en la respuesta al dolor entre los sexos, incluyendo el umbral de dolor y la tolerancia a los tratamientos asociados ¹. Sin embargo, las diferencias exactas, y su relevancia, no han quedado aclaradas.

Las diferencias en la percepción del dolor están claramente documentadas en la literatura. Se ha demostrado que las mujeres poseen una percepción mayor del dolor que los hombres ². Eso se demostró con relación al dolor clínico ³, al dolor experimental en humanos ⁴ y a los modelos animales ⁵.

De acuerdo con la *International Association for the Study of Pain*, el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, secundaria al daño tisular corriente o potencial, o descrito con relación a tal daño ⁶. Esa definición no diferencia el dolor que siente la mujer del dolor sentido por un hombre, quedando las cuestiones fundamentales en suspenso ².

Las diferencias en la percepción del dolor entre los sexos son a menudo, de una magnitud substancial, con efectos moderados o grandes. Nuestro conocimiento acerca de las diferencias en la morfología y en la función del sistema nervioso central (SNC) entre los sexos, se va detallando más a cada día, tanto en humanos como en animales ^{7,8}. Consideramos diversos factores responsables de las diferencias en la percepción entre los sexos y para la gran prevalencia del dolor crónico en las mujeres ⁹; imaginamos los factores biológicos, como, por ejemplo, hormonas sexuales, que representan uno de los principales mecanismos que explican esas diferencias en la percepción del dolor entre los sexos. Esa hipótesis está sustentada por diversos hallazgos en estudios realizados con animales ¹⁰⁻¹³ y con humanos ^{14,15}.

Epidemiología de las diferencias sexuales del dolor

Comparadas con los hombres que tienen una edad más o menos igual, las mujeres corren un mayor riesgo de tener desórdenes relacionados con el estrés, como, por ejemplo, fibromialgia ¹⁶ y dolor crónico ¹⁷. El dolor es un síntoma frecuente en condiciones como colon irritable, dolor pélvico crónico y cistitis intersticial, y también, a menudo, está presente sin una patología que se pueda demostrar ^{18,19}. Esas condiciones son altamente prevalentes en las mujeres, con una tasa de apareamiento de un 3,8% en esa población ^{20,21}.

Las mujeres relatan un dolor más severo, episodios más frecuentes, mas difusos anatómicamente y más extensos que los hombres, con enfermedades similares, incluso cuan-

Recibido por el Laboratorio de Investigación Médica, LIM-08, Anestesiología Experimental de la Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), Brasil.

1. Médica Anestesióloga; Alumna de Doctorado en Ciencias por la Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP)

2. Doctor en Medicina; Profesor Colaborador del Departamento de Cirugía de la Faculdade de Medicina de la USP; Médico del Equipo de Control del Dolor de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital de las Clínicas de la FM-USP

3. Profesor Libre Docente por la Faculdade de Medicina de la USP; Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Faculdade de Medicina de la USP; Supervisor del Equipo de Control del Dolor de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital de las Clínicas de la FM-USP

Artículo sometido el 16 de noviembre de 2010.

Aprobado para su publicación el 21 de febrero de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dr. Hazem Adel Ashmawi

Av. Dr. Arnaldo, 455, 2º andar

01246903, São Paulo, SP, Brasil

E-mail: hazem@hcnet.usp.br

do los desórdenes específicos para el sexo, como el dolor urológico masculino y ginecológico femenino, se excluyen del análisis ¹.

Las mujeres presentan una frecuencia mayor de dolor de origen musculoesquelético o visceral, como también un dolor relacionado con las enfermedades autoinmunes. Es más probable que vayan al médico y que relaten el dolor como un síntoma ²², uso más frecuente de analgésicos, incluso cuando se igualan los sexos con relación a la frecuencia del dolor y a su grado de severidad ²³.

Fisiología de las hormonas esteroides gonadales

Las hormonas esteroides gonadales son producidas por los ovarios y los testículos (gónadas). Los principales productos de los testículos son los andrógenos, la testosterona y la dihidrotestosterona, mientras que los ovarios producen dos tipos de hormonas: estrógenos (por ejemplo, estradiol, estriol y estrona) y progestágenos (por ejemplo, progesterona). Los andrógenos también son producidos por la corteza adrenal, y son liberados en respuesta a la hormona adrenocorticotrópica. La testosterona es precursora del estradiol y por tanto, los ovarios también sintetizan la testosterona y los testículos también producen algunos estrógenos, ya que el estradiol es un metabolito de la testosterona.

La aromatización de la testosterona en estradiol está facilitada por la enzima aromatasa. Eso significa que los tejidos que contienen la aromatasa pueden convertir la testosterona en un estrógeno y, por tanto, usar el estrógeno a través de los receptores de estrógeno. En las mujeres, la testosterona es producida en la corteza adrenal (25%), en los ovarios (25%) y a través de su transformación (50%) en el hígado, riñones, intestinos, pulmones, tejido adiposo y SNC ²⁴.

La menopausia provoca alteraciones en el equilibrio hormonal endógeno: la producción de estrógenos por los ovarios sufre una reducción acentuada. Después de eso, la corteza adrenal es la responsable de la producción de estrógenos a través de la aromatización de los andrógenos en estradiol en los tejidos periféricos (por ejemplo, el tejido adiposo).

El hecho de que muchas de las acciones de los esteroides gonadales sean específicas para determinados tejidos, debido a coreguladores específicos (proteínas que pueden iniciar, amplificar o extinguir una señal de transcripción), ha significado ser funcional ²⁵. Además, los receptores de las hormonas esteroides pueden ser activados por una variedad de factores además de los ligandos cognados. Específicamente, las progestinas, andrógenos y glucocorticoides se adhieren a los receptores unos con los otros. Además, los receptores de las hormonas esteroides gonadales son responsables de una diversidad considerable de señales porque los receptores de la progesterona y del estrógeno presentan isoformas diferentes ^{26,27}. Lo interesante es que los estrógenos estimulan sus propios receptores en el inicio del desarrollo, los inhiben durante la vida adulta, y los estimulan nuevamente en presencia de la lesión cerebral ²⁸.

Hormonas esteroides gonadales – SNC, diferencias sexuales y dolor

El papel exacto de las hormonas esteroides gonadales en el dolor no se conoce muy bien. Una buena parte de los efectos de las hormonas en el dolor/analgesia que, inicialmente se le atribuía a la liberación gonadal de hormonas, en realidad puede deberse a la síntesis hormonal *nuevamente* en los tejidos, como el cerebro y la médula (p. ej., progesterona ^{29,30} y estradiol ³¹⁻³³). Muchas de las regiones centrales involucradas en el dolor y en la analgesia (o sea, la materia gris periacueductal, médula, ganglios de la raíz dorsal), contienen receptores para estrógenos y andrógenos y presentan la habilidad de sintetizar los esteroides localmente ³⁴⁻³⁶. La adherencia de los esteroides específicos con sus receptores en esas regiones centrales y periféricas, tal vez está involucrada en eventos de transcripción dependientes de ligadores, lo que influye en la expresión de los diversos neurotransmisores y receptores ².

Las líneas de evidencia convergentes nos sugieren que los esteroides sexuales tienen efectos profundos no solamente en la organización del desarrollo, sino también en la dinámica continua del sistema nervioso. En los adultos, los esteroides sexuales afectan las funciones cerebrales a través de la neurotransmisión moduladora ³⁷⁻³⁹. En ese caso, las hormonas sexuales actúan como esteroides neuroactivos (ese término es usado para las hormonas esteroides que modulan la excitabilidad neuronal a través de las interacciones específicas con los receptores de neurotransmisores y con los canales de iones) ⁴⁰⁻⁴². Las acciones de los esteroides neuroactivos pueden ser genómica o no genómica. En sus acciones genómicas, los esteroides influyen en la actividad eléctrica neuronal a través de la regulación de la transcripción de los canales de iones y receptores de neurotransmisores. Las acciones genómicas necesitan un período de más de 30 minutos para ser eficaces (generalmente de horas a días) ⁵.

En la mitad de la década de 1970, la observación de las alteraciones rápidas y reversibles en la excitabilidad neuronal (*in vitro*) después de la aplicación de los esteroides sexuales, indicó que esas hormonas también podían actuar a través de receptores de membrana ⁴³. Debido al rápido inicio de acción de esos efectos no genómicos (de milisegundos a minutos), esos mecanismos pueden ser estudiados más fácilmente a través de técnicas electrofisiológicas ³⁸. Las acciones no genómicas incluyen la adherencia de los esteroides a los receptores de membrana asociados a los canales de iones y receptores de transmisores, a través de segundos mensajeros, como proteínas-G, nucleótidos cíclicos y cinasas, o por la interacción alostérica directa de los esteroides con receptores de neurotransmisores ⁴¹.

Sin embargo, los esteroides neuroactivos, como los estrógenos y andrógenos, pueden ser sintetizados *nuevamente* en el sistema nervioso central, especialmente en el hipocampo, a partir del colesterol endógeno ^{44,45}. El término neuroesteroide fue así definido para identificar todos los esteroides que son sintetizados en el cerebro ⁴⁶. Bajo esa definición general, el estradiol sería clasificado como un neuroesteroide, porque puede ser sintetizado a partir de la testosterona circulante

en las diversas regiones cerebrales⁴⁷. En contraste con los neuromensajeros de primera generación (como el glutamato, GABA y acetilcolina), que son almacenados en las vesículas presinápticas y rápidamente liberados, los neuroesteroides son producidos en las mitocondrias y en los microsomas de las neuronas y células de la glía, siendo liberados lentamente por difusión pasiva. Ya que los neuroesteroides también alcanzan a las células próximas a las células esteroideogénicas, se ha sugerido que pueden actuar como moduladores intracrininos y paracrininos⁴⁵.

Además de desempeñar un papel relevante en la activación de la cascada molecular involucrada en el ajuste plástico de las funciones celulares, los estrógenos también presentan interacciones, doble acoplamiento y regulación recíproca con las proteínas involucradas en la transducción de la señal mediada por los factores de crecimiento neuronales o neurotransmisores. Por ejemplo, los estrógenos aumentan la concentración del factor de crecimiento neuronal (NGF) en el ganglio de la raíz dorsal⁴⁹, inducen a la expresión de *c-fos* en el hipocampo y activan la MAP-quinasa (un factor de crecimiento) no relacionada con la activación de los receptores de estrógenos⁵⁰.

El estradiol potencia la adhesión del glutamato al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)⁵¹ y aumenta los potenciales postsinápticos en el hipocampo a través de la ampliación de las corrientes mediadas por los receptores de cainato⁵². Sin embargo, fueron descritas también, las acciones inhibitorias de esa estructura³⁸.

Una de las interacciones del estradiol (que es importante en la modulación de los mecanismos de dolor) es con el sistema GABA en el SNC, aunque los efectos de los estrógenos en el sistema GABA sean controvertidos⁴⁹. Las alteraciones en los niveles plasmáticos de estrógeno también vienen acompañadas por alteraciones en una variedad de otros neurotransmisores, incluyendo la serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), dopamina (DA) y β -endorfinas. Así, la reducción en la 5-HT central que acompaña la retirada de estrógeno puede estar asociada con la reducción en el efecto auto-inhibidor en el nivel del receptor de 5-HT. Ese efecto parece estar asociado con el aumento del apareamiento de cefaleas⁵³.

Con relación a los andrógenos, algunos datos indican interacciones recíprocas entre los receptores de andrógeno y de estrógeno en el cerebro, y los andrógenos regulan la actividad de la enzima aromatasas en diversas áreas cerebrales⁵⁴. Los efectos de los andrógenos en la excitabilidad neuronal son controvertidos, y los efectos excitatorios de la testosterona, se deban, tal vez, a su conversión en estradiol⁴⁴.

Estudios en animales

Los estudios en animales han generado resultados contradictorios respecto de los efectos de las hormonas gonadales en la sensibilidad al dolor.

En una calculosa ureteral experimental, en un modelo de dolor visceral, las hembras tuvieron una mayor incidencia que los machos en el número y en la duración de las crisis indu-

cidas por cálculos, y el tratamiento con el estradiol o la testosterona afectó de forma diferente los parámetros comportamentales y hormonales en ambos sexos. Además de eso, los niveles suprafisiológicos de estradiol, y no así los de la testosterona, tuvieron un efecto analgésico solamente en las hembras⁵⁵. Por otro lado, el mismo grupo demostró que los antagonistas de los receptores de estradiol y andrógeno indujeron a la analgesia también solamente en las hembras⁵⁶.

La ovariectomía quirúrgica induce a la reducción permanente en los niveles de estrógeno, generando un estado hiperálgico de inicio lento y duración larga, que puede ser prevenido o revertido por la administración de estrógenos exógenos; esos resultados se obtuvieron en modelos de dolor somático⁵⁷. La hipersensibilidad térmica que viene después de la ovariectomía quirúrgica en ratones caseros es progresiva, permaneciendo significativa durante el experimento (10 semanas después de la cirugía), y sensible al tratamiento con estrógenos. No se ha observado, sin embargo, ninguna diferencia en la hiperalgesia mecánica^{58,59}.

Los estrógenos parecen presentar un efecto central. Las diferencias relacionadas con el sexo en la descarga aferente evocada por el glutamato, son el resultado de la modulación en cuanto al estrógeno de la actividad y/o expresión de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en ratas. Los niveles de estrógeno en ratas que tienen ciclos normales, presentan una correlación positiva con las descargas aferentes del masetero, evocadas por el NMDA, y el tratamiento de las ovariectomizadas quirúrgicamente con altas dosis de estrógenos, aumenta significativamente la descarga de NMDA. Hubo una diferencia significativa relacionada con el sexo en la respuesta de las fibras aferentes del músculo masetero cuando se dio la activación de los receptores NMDA periféricos, presentando una gran correlación con los niveles plasmáticos de estrógeno⁶⁰.

En un modelo de dolor visceral, la respuesta nociceptiva colorrectal fue atenuada por la administración intratecal de antagonista del NMDA en ratas ovariectomizadas, en comparación con aquellas ovariectomizadas con reposición de estradiol. Concluimos por tanto, que el estradiol mejora el procesamiento espinal de la nocicepción visceral a través del aumento de la expresión de la subunidad NR1 de los receptores NMDA y del aumento de la fosforilación de la subunidad NR1, específica para el local que contribuyó para la ampliación de la actividad del receptor NMDA⁶¹.

En un modelo de neuropatía periférica inducida por el etanol en ratones, esa sustancia indujo la hiperalgesia más rápidamente y con mayor severidad en ratas. Después de la ovariectomía quirúrgica, el alcohol no indujo hiperalgesia; sin embargo, la reposición de estrógeno reinstauró la neuropatía por el etanol en las ratas⁶².

El modelo de dolor de la formalina (dolor nociceptivo e inflamatorio), es extensamente utilizado en el estudio de las diferencias sexuales en la percepción del dolor. En un estudio de reposición hormonal realizado en ratones hembras y machos gonadectomizados para observar los efectos de las hormonas sexuales en las fases excitatoria e inhibitoria de las respuestas nociceptivas inducidas por la formalina, esas

respuestas fueron divididas en tres fases distintas: aguda (fase I), inhibitoria (interfásica) y tónica (fase II). Observamos que la testosterona tenía un efecto hipoálgico en las fases I y II del test de formalina y que las hormonas femeninas actuaban solamente en la interfásica: los resultados nos hicieron creer que la testosterona desempeña un papel protector en la percepción del dolor¹¹. Con relación a las respuestas sobre la repetición del estímulo nociceptivo en el test de la formalina, observamos que las hormonas gonadales femeninas afectan la respuesta comportamental y neuronal a los estímulos nociceptivos de repetición, lo que indica la posibilidad de que las hormonas ováricas desempeñen un papel importante en la determinación de las diferencias sexuales del dolor⁶³.

En otro experimento sobre el comportamiento inducido por la formalina en las fases I y II, fueron investigados los efectos de dosis crecientes de estradiol o progesterona en ratas ovariectomizadas. Las dosis crecientes de estradiol redujeron el comportamiento inducido por la formalina entre un 35% a un 49% en la fase II, pero no en la fase I. La respuesta máxima fue vista con el estradiol al 20%. El efecto antihiperálgico del estradiol al 20% fue significativo 8 días después de la implantación y continuó después de 21 días. En contraposición, comprobamos que las dosis crecientes de progesterona no tienen ningún efecto en ninguna de las fases del comportamiento inducido por la formalina. El tamoxifeno, un antagonista del receptor de estrógeno, previno completamente el efecto antihiperálgico del implante del estradiol al 20%. El comportamiento inducido por la formalina durante la fase I fue significativamente menor en las hembras en el proestro y en ratas ovariectomizadas tratadas con estradiol al 20%, en comparación con el grupo control de ratas ovariectomizadas⁶⁴. Concentrándonos en los efectos del ciclo estro en ratas de temprana edad (11 meses), sin alteración en los niveles séricos de estradiol en la respuesta a la formalina, y analizando la expresión de c-Fos para determinar la región cerebral asociada a las alteraciones relacionadas con la temprana edad en la respuesta al dolor, se observó que, las ratas de temprana edad, son más sensibles a estímulos nociceptivos inducidos por la formalina, independientemente del ciclo del estro¹³. Los autores especularon que la hipersensibilidad a los estímulos nociceptivos se debe a la edad, y esa respuesta no está relacionada con la habilidad reproductora.

En un experimento que investigó si la testosterona hace alguna mediación de los efectos antinociceptivos de la clonidina en la región del nervio trigémino en ratones, los resultados demostraron que la orquiectomía y, por ende, la ausencia de testosterona trajeron como resultado, la ausencia total del efecto del tratamiento con la clonidina. La reposición de la testosterona en ratones gonadectomizados restauró los efectos antinociceptivos de la clonidina. Observamos que la abolición de los efectos antinociceptivos de la clonidina en ausencia de la testosterona en el cosquilleo inducido por el NMDA y en el test de retirada de la cabeza evocado por el calor, nos indica que la testosterona es esencial para la expresión de los efectos antinociceptivos de la clonidina en diferentes modalidades de procesamiento del dolor⁶⁵.

Se investigó la expresión de TRPV1 (receptor de potencial transitorio del tipo vaniloide 1) en el hipocampo de ratas ovariectomizadas que recibieron estradiol. El estradiol causó una potenciación de la expresión del TRPV1 en el hipocampo y alodinia mecánica de la articulación temporomandibular inflamada⁶⁶. Sus resultados indican que el estradiol puede modular el dolor en esa articulación a través de la vía de señalización del TRPV1 en el hipocampo.

En un estudio para determinar si la modulación hormonal de la antinocicepción de receptores opioides en ratones adultos se extiende a otros receptores opioides además del agonista uno de la morfina, los ratones machos y hembras gonadectomizados fueron tratados con reposición de estradiol, progesterona, testosterona y ninguna hormona. La nocicepción fue evaluada por los test de retirada de la cola de la placa caliente a 50 °C y en agua caliente antes y después de la administración subcutánea de hidromorfona, buprenorfina, U50,488 o SNC80. En los machos, la gonadectomía se redujo y la testosterona aumentó la antinocicepción producida por tres de los cuatro agonistas. En las hembras, la gonadectomía y el tratamiento hormonal tuvieron efectos más variables, a pesar de que el estradiol haya reducido la antinocicepción de los receptores opioides mu. Esos resultados sugieren que las hormonas reproductivas, como la testosterona, en los machos, y el estradiol, en las hembras, no modulan consistentemente la sensibilidad a los efectos analgésicos de los opioides en el organismo adulto⁶⁷.

Es interesante notar que las respuestas analgésicas más potentes de la morfina y de la clonidina en los ratones machos, no fueron observadas en ratones *knockout* de canales de potasio correctores del flujo de internalización del tipo 2, adheridos a la proteína G (GIRK02), lo que sugiere un papel relevante para ese modulador molecular en la expresión de la diferencia entre los sexos⁶⁸.

Al investigar sistemáticamente si la activación del receptor similar al receptor de opioides 1 (ORL1) por la orfanina FQ (OFQ), genera una modulación de la nocicepción espinal específica al sexo, y si el estrógeno o la testosterona contribuyen para esas diferencias en dos modelos comportamentales con ratones usando los test de NMDA y nociceptivo con calor, observamos que las microinyecciones intratecales de OFQ en ratones machos y en hembras ovariectomizadas y en el diestro (estradiol bajo), generaron un efecto antinociceptivo significativo en ambos test. La orfanina Q no produjo una antinocicepción en las ratas en el proestro (la fase del ciclo estro con los mayores niveles de estradiol circulante), pero sí que produjo un efecto dosis-dependiente en las hembras ovariectomizadas tratadas con 1 ng a 100 µg de estradiol. La orfanina FQ fue ineficiente en los machos gonadectomizados, mientras que la reposición de la testosterona restauró los efectos antinociceptivos de la OFQ. Ellos concluyeron que ORQ produce una modulación específica al sexo de la nocicepción espinal. El estrógeno atenúa la antinocicepción en las hembras en paralelo con el ciclo normal de los niveles de estrógeno, mientras que la testosterona es necesaria para la expresión de la antinocicepción en los machos⁶⁹.

Se evaluaron las respuestas nociceptivas a la estimulación mecánica en condiciones normales después de la inflamación de una de las patas traseras o lesión del nervio periférico en los ratones caseros de ambos sexos que no poseen los receptores de estrógeno α y β y en los ratones caseros normales. Los autores observaron una diferencia entre los sexos en el umbral de retirada a los estímulos mecánicos en ambos tipos de ratones, con las hembras presentando unas respuestas significativamente menores que los machos. Esa diferencia se observó en las dos cepas de ratones normales. Después de la inflamación de una de las patas traseras, inducida por carragenina, todos los ratones normales y *knockout* mostraron edemas locales parecidos, sin diferencia entre los sexos. Los ratones caseros normales desarrollaron hipersensibilidad (alodinia), a los estímulos mecánicos, que se acentuó más en las hembras que en los machos. Esa diferencia entre los sexos no fue observada en los ratones caseros *knockouts* para cualquier uno de los receptores de estrógeno. La lesión parcial del nervio ciático inducida fotoquímicamente, causó una hipersensibilidad mecánica persistente parecida en los ratones caseros normales y en los *knockouts* para ambos receptores sin diferencia entre los sexos. Esos resultados indican que la diferencia sexual en el umbral basal para el dolor mecánico y la hipersensibilidad inflamatoria son eliminadas en los ratones caseros que no poseen ninguno de los receptores de estrógeno α o β . Sin embargo, esos receptores no parecen estar directamente involucrados en la mediación de la sensibilidad al dolor, en general, o en el desarrollo del dolor neuropático. No queda claro si la eliminación de la diferencia sexual observada en los ratones caseros *knockouts*, refleja un efecto continuo del estrógeno a través de sus receptores, en las hembras, o el desarrollo de alteraciones que afectan predominantemente a las hembras ⁷⁰.

Hormonas esteroides gonadales y analgesia opioide

Los neurotransmisores opioides μ endógenos están involucrados en la respuesta al estrés y en la supresión del dolor en la acción de los analgésicos opioides ⁷¹. También se demostró, que las concentraciones regionales de los receptores opioides μ en el cerebro, son diferentes en los hombres y en las mujeres, y también pueden ser regulados por la edad y por los esteroides gonadales circulantes ⁷².

Se sabe que las hormonas gonadales y el control endógeno del dolor están relacionados. Los receptores para los opioides y esteroides gonadales están localizados en las neuronas en el sistema nervioso central y periférico, y pueden modular unos a los otros. Los receptores del estrógeno α y β son encontrados en las neuronas sensoriales y en el SNC, mientras que el sistema opioide endógeno es modulado por el estrógeno y la testosterona ⁷³.

Las hormonas gonadales esteroides pueden influir en la sensibilidad a la analgesia en el desarrollo del organismo (efecto organizacional) y/o durante la infancia (efecto de activación) ^{74,75}. Diversos estudios relataron que la variabilidad en la respuesta a los opioides se le atribuye al sexo del pacien-

te. Experimentos humanos revelaron, de forma consistente, que los receptores opioides μ tienen una mayor potencia en las mujeres ⁷⁶. Algunos estudios realizados sobre diferencias sexuales en la analgesia opioide demostraron que mujeres tratadas con opioides tienen una analgesia significativamente mayor que los hombres después de las cirugías dentales ⁷⁷.

La sustancia gris periacueductal (PAG) y sus proyecciones descendentes para el bulbo rostral ventromedial (RVM) y el cuerno de la médula, son un circuito neural esencial para la analgesia opioide, pero los mecanismos neurales responsables de las acciones sexuales dimórficas de la morfina, continúan sin entenderse por completo ⁷⁸.

Incluyendo el sexo como una variable independiente, nos queda claro que la morfina no produce el mismo grado de antinocicepción en los machos y hembras, especialmente después de la inducción de dolor persistente ⁷⁹. Lo interesante es que, mientras algunos estudios realizados en animales muestran una tendencia para que los opioides actúen con más eficacia en los machos, estudios en humanos son menos claros sobre la presencia y la dirección de cualquier efecto del sexo ⁷⁸.

Estudios en humanos

Los datos experimentales y clínicos indican la involucración de las hormonas sexuales en diversos síndromes; pero como ocurre en los estudios animales, en los estudios en humanos generaron resultados contradictorios con relación a los efectos de las hormonas gonadales en la sensibilidad al dolor.

Al estudiar la influencia de las expectativas del papel del sexo de un individuo con relación al dolor (GREP) en un informe de dolor experimental, individuos del sexo femenino y masculino se sometieron al test térmico y deberían informar su umbral de dolor, tolerancia al dolor, puntuación del grado de dolor y malestar, en la escala visual analógica (EVA), junto con la puntuación EVA computadorizada de la intensidad del dolor durante el procedimiento. El estudio reveló dos hallazgos primarios. En primer lugar, diferencias significativas que surgieron entre los sexos con relación al umbral del dolor, tolerancia al dolor e incomodidad al dolor. En segundo lugar, y después del control estadístico para la edad, las puntuaciones del GREP mostraron una previsibilidad significativa con relación al umbral, tolerancia e incomodidad al dolor. Los hombres relataron una mayor resistencia al dolor que las mujeres, mientras que las mujeres relataron una mayor disposición en relatarlo ⁸⁰.

Otro estudio evaluó cómo los hombres y las mujeres son diferentes en cuanto a su respuesta sobre el manejo interdisciplinario del dolor crónico. Los pacientes con dolor crónico que completaron una serie de medidas relacionadas con el dolor y el sufrimiento, se analizaron en tres momentos distintos: inmediatamente antes, al completar la serie y tres meses después de una intervención interdisciplinaria en el dolor crónico. Los resultados demostraron que la intervención en el dolor produjo mejorías en varios dominios en hombres

y mujeres, y que tales efectos se mantuvieron durante tres meses después del tratamiento. No obstante, solamente los hombres tenían una reducción completa después de los 3 meses. Las mujeres demostraron un retorno a los niveles basales. Ese estudio sugiere que el sexo desempeña un papel relevante en los relatos de dolor y angustia después del tratamiento interdisciplinario del dolor crónico¹⁷. Sin embargo, los resultados presentan inconsistencias. Las mujeres, y no así los hombres, se beneficiaron más con una intervención^{81,82}, mientras que en otro estudio, los pacientes del sexo masculino con dolor lumbar, se beneficiaron más con la fisioterapia y las mujeres con los ejercicios para la columna⁸. Por tanto, y a pesar de haber observado diferencias de sexo en los efectos del tratamiento en el dolor y la angustia, es necesario realizar más investigaciones para determinar si esas diferencias son importantes en el desempeño diario.

Un estudio sueco analizó la epidemiología, la comorbilidad y el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de autorrelatos de cefalea y dolor musculoesquelético, desde el punto de vista del sexo²³. Ellos estudiaron la prevalencia de condiciones dolorosas, especialmente la cefalea, y descubrieron que es más elevada en las mujeres, que también relataron dolor más severo. El apareamiento de comorbilidades en las condiciones dolorosas y problemas psiquiátricos o somáticos fueron mayores en las mujeres. La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), fue diferente entre los sexos y tipos de dolor. Las dimensiones físicas de la HRQoL fueron más afectadas por la cefalea en los hombres, mientras que las dimensiones psicológicas fueron más afectadas en las mujeres. En ambos sexos, el dolor estaba asociado a peores condiciones socioeconómicas y a factores de estilo de vida, pero había diferencias de sexo.

El dolor puede estar influenciado por el ciclo menstrual. Mientras que los mecanismos responsables por esos efectos no se conocen, es posible que las alteraciones relacionadas con la fase del ciclo menstrual contribuyan para la modulación endógena del dolor. Al estudiar la respuesta de hombres y mujeres para el test de presión con frío, calor e isquemia, cada mujer fue testada en tres etapas del ciclo menstrual: en las fases folicular precoz, folicular tardía y lútea. Las mujeres fueron significativamente más sensibles al dolor causado por el frío, calor e isquemia que los hombres; sin embargo, la percepción del dolor no estuvo influenciada por el ciclo menstrual, y él no influyó en la magnitud de las diferencias en la sensibilidad al dolor entre los sexos⁸⁴. Otro estudio evaluó los niveles de las hormonas sexuales y la sensibilidad al dolor en las diferentes fases del ciclo menstrual en mujeres con fibromialgia que menstruaban regularmente, en comparación con mujeres sanas de la misma edad. Ellos demostraron que las mujeres con fibromialgia tenían un umbral y una tolerancia menores que las mujeres sanas durante todo el ciclo menstrual. Los autores sugirieron que la prevalencia sin proporciones de mujeres con fibromialgia tal vez no se deba a factores hormonales⁸⁵.

Diversos estudios indicaron que las mujeres son más sensibles al dolor que los hombres^{4,86,87}. De todos los tipos de dolor experimental, el dolor a la presión en particular, parece

ser más sensible a las diferencias sexuales. En un metanálisis de las diferencias entre los sexos en los relatos de dolor⁴, el dolor a la presión tuvo uno de los mayores efectos. En un estudio experimental de dolor que usó el test de presión mecánica para examinar las diferencias potenciales del relato de dolor entre los hombres, mujeres con menstruación normal y mujeres tomando anticonceptivos monofásicos orales, los resultados indicaron efectos discretos del ciclo en las mujeres que menstruaban normalmente y en aquellas que tomaban anticonceptivos monofásicos orales. Las diferencias entre los sexos fueron pocas, con mayor tendencia al ser comparadas con las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y los hombres, al contrario de las mujeres que menstruaban normalmente y de los hombres⁸⁸.

La diversidad de los efectos de las hormonas gonadales trae consigo la implicación de regiones del cerebro fuera del hipotálamo. El hipotálamo es el lugar tradicional para el estudio de los receptores de los esteroides ováricos y de su papel en el control de la función reproductora⁵². La asociación entre los niveles suprafisiológicos del estradiol y los estándares de respuesta al dolor experimental fue analizada a través del test sensorial cualitativo (TSC)⁸⁹. Se usó un proyecto de medidas repetidas en 31 mujeres tratadas con el mismo protocolo de fertilización *in vitro*. Una gran respuesta al dolor estaba asociada apenas a los niveles suprafisiológicos del estradiol, no siendo observada ninguna diferencia en la percepción de dolor entre los diversos niveles hormonales.

El efecto de las hormonas sexuales en los mecanismos inhibidores del dolor es un factor olvidado en diversos estudios. Las diferencias sexuales en la percepción del dolor, pueden deberse a la hiperalgesia en las mujeres, pero también a la hipoactividad del sistema inhibitorio de dolor en las mujeres. El control inhibitorio difuso nociceptivo (CIDN), un mecanismo endógeno de control del dolor⁹⁰, es particularmente interesante, pues el déficit en el CIDN está asociado con el desarrollo del dolor crónico⁹¹. En un estudio en que el objetivo consistía en desarrollar un proyecto experimental simple que permitiese desencadenar y medir múltiples mecanismos nociceptivos relacionados como estando involucrados en el desarrollo y en la persistencia del dolor crónico, como suma temporal del dolor y CIDN, 83 individuos sanos de ambos sexos, fueron examinados en su percepción de dolor. Observamos que las puntuaciones promedio de dolor y el pico de dolor, (pero no así la suma temporal), tenían una reducción significativa por el CIDN. No se observaron diferencias sexuales en la analgesia por el CIDN⁹². Estudios anteriores sobre las diferencias sexuales en el CIDN presentan resultados equivocados: dos estudios no demostraron diferencias entre los sexos en la efectividad de ese mecanismo^{93,94}, mientras que cuatro estudios indicaron un mayor CIDN en los hombres⁹⁵⁻⁹⁸. Esa divergencia puede ser explicada por el uso de proyectos experimentales y de métodos diferentes en la cuantificación de la efectividad del CIDN. Es necesario realizar más estudios para obtener una mejor comprensión de los mecanismos endógenos de inhibición del dolor en hombres y mujeres.

Intentando establecer si la percepción del dolor y el CIDN varían con el ciclo menstrual, un estudio investigó los me-

canismos excitatorios e inhibidores del dolor durante el ciclo menstrual en mujeres sanas, lo que revela una inhibición significativamente mayor del dolor (efectividad del CIDN), durante la fase de ovulación, en comparación con las fases menstrual y lútea⁹. La observación de que los mecanismos inhibidores (analgesia por el CIDN), y no así los mecanismos excitatorios del dolor, varían a tono con el ciclo menstrual, fue el principal hallazgo de ese estudio. La reducción promedio en la intensidad del dolor fue mayor durante la fase de ovulación que en la fase menstrual. Los autores llegaron a la conclusión, de que el CIDN varía de acuerdo con el ciclo menstrual.

Recientemente, estudios clínicos realizados en humanos también relataron diferencias sexuales en la analgesia de la morfina. Un número limitado de estudios que examinaron el sexo como una variable independiente, relató que los hombres presentan una mayor analgesia por la morfina que las mujeres^{99,10}. De hecho, un estudio relató que las mujeres requieren un 30% más de morfina para alcanzar el mismo nivel de analgesia que los hombres⁹⁹. El sexo influye en las respuestas analgésicas a diferentes fármacos. Parece que los agonistas del receptor κ son analgésicos que se potencian más en las mujeres que en los hombres. Después de la retirada quirúrgica de la tercera muela, el agonista del receptor opioide κ , pentazocina, y otros agonistas opioides κ tuvieron efectos analgésicos significativamente mayores en las mujeres que en los hombres¹⁰¹. Los agonistas de los receptores opioides κ tuvieron un efecto antianalgésico en los hombres, aumentando su dolor postoperatorio^{77,102}. En otro estudio interesante, las mujeres que presentaron dos variantes del gen del receptor de la melanocortina 1 (Mcr1), asociado al pelo rojo y a la piel clara, tenían analgesia opioide κ alterada. Ellos observaron que las mujeres con dos alelos variantes del Mcr1 tenían una mayor analgesia por el agonista opioide κ , pentazocina, que las mujeres con otras variantes, mientras que en los hombres la pentazocina produjo una analgesia modesta¹⁰³.

Mientras nos queda claro que las diferencias sexuales en la analgesia opioide no es un fenómeno simple y directo, cuando las diferencias sexuales son relatadas, de todas formas, ellas no presentan una magnitud trivial¹⁰⁴.

Estudios de imagen cerebral indicaron una diferencia entre los hombres y las mujeres en el estándar espacial y en la intensidad de la respuesta al dolor agudo. La actividad cerebral en las mujeres y en los hombres jóvenes en respuesta a estímulos dolorosos (inyección de suero fisiológico hipertónico en el músculo masetero), y en respuesta al carfentanil, (un agonista de los receptores μ), presenta estándares diferentes. El estímulo doloroso fue la inyección de suero fisiológico hipertónico en el músculo masetero, con el volumen ajustado de forma que la respuesta de las mujeres al dolor fuese similar a la de los hombres. Las mujeres fueron investigadas durante la fase folicular del ciclo menstrual, cuando la sensibilidad al dolor es menor, para que su respuesta al dolor fuese parecida con la de los hombres. Los resultados demostraron que en niveles similares de intensidad de dolor, hombres y mujeres tienen una diferencia en la magnitud y en la dirección

de la respuesta del sistema opioide en núcleos cerebrales distintos⁷¹.

Examinando los niveles basales de los receptores μ y la activación de ese sistema neurotransmisor durante el dolor sostenido, con el uso de la tomografía por emisión de protones en una población de hombres y mujeres jóvenes sanos, las mujeres fueron estudiadas dos veces, durante los estados de estrógeno bajo y alto. El estado de estrógeno elevado estaba asociado a aumentos regionales en la disponibilidad basal *in vivo* de los receptores opioides μ y a una mayor activación de la neurotransmisión opioide endógena durante el dolor. Ése último no fue diferente del que se obtuvo en los hombres. En condiciones de estrógeno bajo, sin embargo, se observó una reducción significativa en el tono opioide endógeno al nivel del tálamo, núcleo accumbens y amígdala, que estuvieron asociadas a una respuesta hiperalgésica. Las variaciones asociadas al estrógeno en la actividad de la neurotransmisión opioide μ fueron correlacionadas con las evaluaciones de las percepciones sensoriales y afectivas del dolor individual y con el posterior recuerdo de aquella experiencia. Quedó demostrado un papel significativo del estrógeno en la modulación de la neurotransmisión opioide endógena y en las respuestas psicofísicas asociadas al dolor en humanos¹⁰⁵.

CONCLUSIONES

La percepción del dolor está influenciada por las complejas interacciones entre las variables biológicas (hormonas gonadales, genética, vías del circuito del dolor y variaciones en el SNC), y variables psicosociales (depresión, ansiedad, cultura, expectativas del papel del sexo, factores de aprendizaje social e importancia dada al dolor). Existen ostensibles diferencias en esas variables entre los individuos y, desde el punto de vista de las hormonas gonadales y del dolor, la variabilidad es profunda.

Esta revisión es el resumen de un enorme campo que está en constante crecimiento. Las literaturas animal y humana están repletas de discrepancias y de hallazgos conflictivos dentro de una misma especie e incluso, más importante todavía, entre especies diferentes. Son necesarios más estudios para elucidar los factores biológicos y psicosociales básicos responsables de las diferencias descritas. Son cuestiones importantes que deben ser analizadas, no solamente por el placer de la curiosidad intelectual y científica, sino también con el fin de posibilitar un mejor tratamiento para mujeres y hombres.

REFERENCIAS

1. Hurley RW, Adams MCB – Sex, gender and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg*, 2008;107:309-317.
2. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L et al. –Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 2007;132:26-45.

3. Unruh AM. – Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 1996;65:123-167.
4. Riley JL, Robinson ME, Wise EA et al. – Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 1998;74:181-187.
5. Aloisi AM, Ceccarelli I, Herdegen T – Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neurosci Lett*, 2006;281:29-32.
6. Turk DC, Meichenbaum DH, Berman WH – Application of biofeedback for the regulation of pain: a critical review. *Psychol Bull*, 1979;86:1322-1338.
7. McEwen BS – Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999;96:7128-7130.
8. Aloisi AM, Ceccarelli I, Herdegen T – Gonadectomy and persistent pain differently affect hippocampal c-Fos expression in male and female rats. *Neurosci Lett*, 2000;281:29-32.
9. Tousignant-Lafamme Y, Marchand S – Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 2009;146:47-55.
10. Fillingim RB, Gear RW – Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*, 2004;8:413-425.
11. Gaumont I, Arsenault P, Marchand S – Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res*, 2005;1052:105-111.
12. Thompson AD, Angelotti T, Nag S et al. – Sex-specific modulation of spinal nociception by alpha-adrenoceptors: differential regulation by estrogen and testosterone. *Neuroscience*, 2008;153:1268-1277.
13. Hagiwara H, Kimura F, Mitsushima D et al. – Formalin-induced nociceptive behavior and c-Fos expression in middle-aged female rats. *Physiol Behav*, 2010;100:101-104.
14. Berkley KJ – Sex differences in pain. *Behav Brain Sci*, 1997;20:371-380.
15. Fillingim RB, Gear RW – Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain*, 2004;8:413-425.
16. Wolf f, Ross K, Anderson J et al. – Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol*, 1995;22:151-156.
17. Keogh E, McCracken LM, Eccleston C – Do men and women differ in their response to interdisciplinary chronic pain management? *Pain*, 2005;114:37-46.
18. Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C – Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women Health*, 1998;27:55-66.
19. Cervero F, Laird JM – Role of ion channels in mechanisms controlling gastrointestinal pain pathways. *Curr Opin Pharmacol*, 2003;3:608-612.
20. Howard FM. Chronic pelvic pain – *Obstet Gynecol*, 2003;101:594-611.
21. Vicent K. Chronic pelvic pain in women – *Postgrad Med J*, 2009;85:24-29.
22. Bingefors K, Isacson D – Epidemiology, co-morbidity, and impact on health-related quality of life of self-reported headache and musculoskeletal pain: a gender perspective. *Eur J Pain*, 2004;8:435-450.
23. Isacson D, Bingefors K – Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 2002;26:5-15.
24. Brody S, Carlstrom K, Lagrelus A et al. – Serum sex hormone binding globulin (SHBG), testosterone/SHBG index, endometrial pathology and bone mineral density in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1987;66:357-360.
25. Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA – Estrogen receptor transcription and transactivation, estrogen receptor alpha and estrogen receptor β : regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2000;2:335-344.
26. Vasudevan N, Kia HK, Inoue S et al. – Isoform specificity for oestrogen receptor and thyroid hormone receptor genes and their interactions on the NR2D gene promoter. *J Neuroendocrinol*, 2002;14:836-842.
27. Bai Y, Giguere V – Isoform-selective interactions between estrogen receptors and steroid receptor coactivators promoted by estradiol and ErbB-2 signaling in living cells. *Mol Endocrinol*, 2003;17:589-599.
28. Arnold AP, Breedlove SM – Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav*, 1985;19:469-498.
29. Micevych P, Sinchak K, Mills RH et al. – The luteinizing hormone surge is preceded by an estrogen-induced increase of hypothalamic progesterone in ovariectomized and adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology*, 2003;78:29-35.
30. Sinchak K, Mills RH, Tao L et al. – Estrogen induces de novo progesterone synthesis in astrocytes. *Dev Neurosci*, 2003;25:343-348.
31. Amateu SK, Alt JJ, Stamps CL et al. – Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon. *Endocrinology*, 2004;145:2906-2917.
32. Hojo Y, Hattori TA, Enami T et al. – Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017 alpha and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004;101:865-870.
33. Kretz O, Fester L, Wehrenberg U et al. – Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *J Neurosci*, 2004;24:5913-5921.
34. Bennett HL, Gustafsson JA, Keast JR – Estrogen receptor expression in lumbosacral dorsal root ganglion cells innervating the female rat urinary bladder. *Auton Neurosci*, 2003;105:90-100.
35. Evrard HC – Estrogen synthesis in the spinal dorsal horn: a new central mechanism for the hormonal regulation of pain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006;291:R291-299.
36. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD et al. – Tagaserod, a 5HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15:1655-1666.
37. Simpson ER – Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003;86:225-230.
38. Foster TC – Interaction of rapid signal transduction cascades and gene expression in mediating estrogen effects on memory over the life span. *Front Neuroendocrinol*, 2005;26:51-64.
39. Robichaud M, Debonnel D – Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *J Neuroendocrinol*, 2005;17:179-185.
40. Paul SM, Purdy RH – Neuroactive Steroids. *FASEB J*, 1992;6:2311-2322.
41. Rupprecht R, Holsboer F – Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*, 1999;22:410-416.
42. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B et al. – Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev*, 2001;37:59-67.
43. Teyler TJ, Vardaris RM, Lewis D et al. – Gonadal steroids: effects on excitability of hippocampal pyramidal cells. *Science*, 1980;209:1017-1018.
44. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J et al. – Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*, 2001;44:141-153.
45. Shibuya K, Takata N, Hojo Y et al. – Hippocampal cytochrome P450s synthesize brain neurosteroids which are paracrine neuromodulators of synaptic signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 2003;1619:301-316.
46. Mellon SH – Neurosteroids: biochemistry, modes of action, and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;78:1003-1008.
47. Balthazart J, Ball GF – Fast regulation of steroid biosynthesis: a further piece in the neurosteroid puzzle. *Trends Neurosci*, 2000;23:57-58.
48. Lanlua P, Decorti F, Gangula PRR, et al. – Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. *Biol Reprod*, 2001;64:331-338.
49. Rudick CN, Woolley CS – Estradiol induces a phasic c-fos response in the hippocampal CA1 and CA3 regions of adult female rats. *Hippocampus*, 2000;10:274-283.
50. Toran-Alleran CD, Singh M, Sétáló G Jr – Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players and an old story. *Front Neuroendocrinol*, 1999;20:97-121.

51. Foy MR, Xu J, Xie X et al. – 17 beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol*, 1999;81:925-929.
52. McEwen BS, Alves SE – Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*, 1999;20:279-307.
53. Silberstein SD – Hormone related headache. *Med Clin North Am*, 2001;85:1017-1035.
54. Zuloaga DG, Puts DA, Jordan CL et al. – The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm Behav*, 2008;53:613-626.
55. Aloisi AM, Affaitati G, Ceccarelli I et al. – Estradiol and testosterone differently affect visceral pain-related behavioural responses in male and female rats. *Eur J Pain*, 2010;14:602-607.
56. Affaitati G, Ceccarelli I, Fiorenzani P et al. – Sex differences in the analgesic effects of ICI 182,780 and flutamide on ureteral calculosis in rats. *Horm Behav*, 2011;59(1):9-13.
57. Sanoja R, Cervero F – Estrogen-dependent changes in visceral afferent sensitivity. *Auton Neurosci*, 2010;153:84-89.
58. Sanoja R, Cervero F – Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: a model of functional abdominal pain. *Pain*, 2005;118:243-252.
59. Sanoja R, Cervero F – Estrogen modulation of ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain*, 2008;12:573-581.
60. Dong DX, Mann MK, Kumar U – Sex-related differences in MND-evoked rat masseter muscle afferent discharge result from estrogen-mediated modulation of peripheral NMDA receptor activity. *Neuroscience*, 2007;146:822-832.
61. Tang B, Ji Y, Traub RJ – Estrogen alters spinal NMDA receptor activity via a PKA signaling pathway in a visceral pain model in the rat. *Pain*, 2008;137:540-549.
62. Dina OA, Gear EW, Messing RO – Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and Ce). *Neuroscience*, 2007;145:350-356.
63. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Massafra C et al – Repeated nociceptive stimulation induces different behavioral and neuronal responses in intact and gonadectomized female rats. *Brain Res*, 2006;1106:142-149.
64. Mannino CA, South SM, Quinones-Jenab V et al. – Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in formalin test. *J Pain*, 2007;8:334-342.
65. Nag S, Mokha SS – Testosterone is essential for alpha-2-adrenoceptor-induced antinociception in the trigeminal region of the male rat. *Neurosci Lett*, 2009;467:48-52.
66. Wu W, Bi Y, Kou X et al. – 17-beta Estradiol enhanced allodynia if inflammatory temporomandibular joint through upregulation of hippocampal TRPV1 in ovariectomized rats. *J Neurosci*, 2010;26:8710-8719.
67. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE – Gonadal hormone modulation of mu, kappa and delta opioid antinociception in male and female rats. *J Pain*, 2005;6:261-274.
68. Mitrovic I, Mitrovic MM, Bader S et al. – Contribution of GIRK-2 mediated postsynaptic signaling to opiate and alpha -2 adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:271-276.
69. Claiborne J, Nag S, Mokha SS – Activation of opioid receptor like-1 receptor in the spinal cord produces sex-specific antinociception in the rat: estrogen attenuates antinociception in the female, whereas testosterone is required for the expression of antinociception in the male. *J Neurosci*, 2006;26:13048-13053.
70. Li L, Fan X, Warner M et al. – Ablation of estrogen receptor alpha or beta eliminates sex differences in mechanical pain threshold in normal and inflamed mice. *Pain*, 2009;143:37-40.
71. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA et al. – Mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J Neurosci*, 2002;22:5100-5107.
72. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ – Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *Am J Psychiatry*, 1999;156:842-848.
73. Wiesenfeld-Hallin Z – Sex differences in pain perception. *Gender Med*, 2005;2:137-145.
74. Cicero TJ, Nock B, O'Connor L et al. – Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activation and organizational effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002;300:695-701.
75. Krzanowska EK, Ogawa S, Pfaf DW et al. – Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. *Brain Res*, 2002;929:1-9.
76. Cook CD, Barret AC, Roach AL et al. – Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor. *Psychopharmacology*, 2000;150:430-442.
77. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC et al. – The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*, 1999;83:339-345.
78. Dahan A, Kest B, Waxman AR et al. – Sex-specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth Analg*, 2008;107:83-95.
79. Kepler KL, Standifer KM, Paul D et al. – Gender effects and central opioid analgesia. *Pain*, 1991;45:87-94.
80. Wise EA, Price DD, Myers CD et al. – Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 2002;96:335-342.
81. Jensen IB, Bergstrom G, Ljungquist T, Bodin L, Nygren AL – A randomized controlled component analysis of a behavioural medicine rehabilitation program for chronic spinal pain: are the effects dependent on gender? *Pain*, 2001;91:65-78.
82. Krogstad BS, Jokstad A, Dahl BL et al. – The reporting of pain, somatic complaints, and anxiety in a group of patients with TMD before and 2 years after treatment: sex differences. *J Orofac Pain*, 1996;10:263-269.
83. Hansen FR, Bendix T, Skov P et al. – Intensive, dynamic back-muscle exercises, conventional physiotherapy, or placebo-control treatment of low-back-pain-a randomized, observer-blind trial. *Spine*, 1993;18:98-106.
84. Klatzkin RR, Mechlin B, Girdler SS – Menstrual cycle does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur J Pain*, 2010;14:77-82.
85. Okifuji A, Turk DC – Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 2006;11:851-859.
86. Fillingim RB, Maxiner W – Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum*, 1995;4:221-308.
87. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE et al. – Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*, 2003;101:259-266.
88. Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM et al. – Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans. *J Pain*, 2010;11:330-342.
89. Nisenblat V, Engel-Yeger B, Ohel G et al. – The association between supra-physiological levels of estradiol and response patterns to experimental pain. *Eur J Pain*, 2010;14:840-846.
90. LeBars D, Dickenson AH, Besson JM – Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain*, 1979;6:283-304.
91. Edwards RR – Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, 2005;65:437-443.
92. Tousignant-Laflamme Y, Pagé S, Goffaux P et al. – An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Res*, 2008;1230:73-79.
93. France CR, Suchowiecki S – A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 1999;81:77-84.
94. Baad-Hansen L, Pousen HF, Jensen HM et al. – Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 2005;116:359-365.
95. Serrao M, Rossi P, Sandrini G et al. – Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 2004;112:353-360.
96. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L – Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain*, 2004;110:72-78.

97. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L – Gender differences in pain modulation evoked by repeated injections of glutamate into the human trapezius muscle. *Pain.*, 2005;113:134-140.
98. Staud R, Robinson ME, Vierck Jr CJ et al. – Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 2003;101:167-174.
99. Cepeda MS, Carr DB – Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg*, 2003;97:1464-1468.
100. Miller PL, Ernst AA – Sex differences in analgesia: a randomized trial of mu versus k opioid agonists. *South Med J*, 2004;97:35-41.
101. Gear RW, Miaskowisk C, Gordon NC et al. – Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med*, 1996;2:1248-1250.
102. Gear RW, Gordon NC, Heller PH et al. – Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett*, 1996;205:207-209.
103. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ et al. – The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:4867-4872.
104. Loyd DR, Murphy AZ – The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different? *Neural Plast*, 2009; 2009:462879.
105. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE et al. – Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*, 2006;26:5777-57785.