



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor/a:

Director/es:

Santander,

20

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
NEUROANATOMÍA DEL DOLOR	4
1. El nociceptor	4
2. La neurona de segundo orden.....	5
3. Vías nociceptivas ascendentes, neuronas de tercer y cuarto orden.....	6
4. Modulación del dolor	6
4.1. <i>El sistema de péptidos opioides endógenos</i>	7
DIMORFISMO SEXUAL EN LA PREVALENCIA DEL DOLOR	9
DIMORFISMO SEXUAL EN LA INTENSIDAD DEL DOLOR PERCIBIDA	11
1. Estudios preclínicos	11
1.1. <i>Hormonas sexuales</i>	11
1.2. <i>Aspectos neuroanatómicos</i>	12
2. Estudios en humanos.....	12
2.1. <i>Hormonas sexuales</i>	12
2.2. <i>Aspectos neuroanatómicos</i>	13
2.3. <i>Aspectos relacionados con el género</i>	13
DIMORFISMO SEXUAL EN LA ANALGESIA POR OPIOIDES	15
CONCLUSIONES.....	17
REFERENCIAS	18

ABREVIATURAS

SNC	Sistema nervioso central
TLR	Receptores tipo Toll
TRP	Transient Receptor Potencial
NPB	Núcleo parabraquial
LC	Locus coeruleus
SGPA	Sustancia gris periacueductal
RVM	Región rostral ventromedial bulbar

RESUMEN

La experiencia dolorosa es resultado de la combinación de un estímulo nociceptivo con aspectos afectivo-emocionales específicos y diferenciales de cada persona. Este carácter individual dificulta la investigación relacionada con la existencia de dimorfismo sexual en la percepción del dolor y la respuesta evocada. Otro aspecto que contribuye a complicar la interpretación y diseño de los estudios es la dimensión género. Sexo y género son dos elementos diferenciados que frecuentemente son interpretados como iguales. La influencia individual de cada uno de ellos sobre los mecanismos de producción y vivencia del estímulo doloroso a menudo es ignorada en los trabajos. A pesar de estar bien contrastado que el dolor crónico es una entidad que afecta más frecuentemente al sexo femenino, la ausencia de una perspectiva de sexo/género ha sido una constante no solo en los ensayos clínicos, sino también en los estudios de investigación preclínica. De igual manera, la respuesta analgésica a fármacos, incluidos los opioides, también está influenciada por el sexo, pero aún estamos lejos de conocer los mecanismos implicados. En este trabajo se analizan las diferencias entre sexo en la prevalencia, intensidad percepción del dolor y en la respuesta a analgésicos opioides a partir de estudios preclínicos y clínicos publicados.

Palabras clave: dolor, nocicepción, analgesia, sexo, género, opioides

ABSTRACT

The painful experience is the result of the combination of a nociceptive stimulus with affective-emotional aspects specific and differential to each person. This individual character makes research related to the existence of sexual dimorphism in pain perception and evoked response difficult. Another aspect that contributes to complicate the interpretation and design of studies is the gender dimension. Sex and gender are two distinct elements that are frequently interpreted as equal. The individual influence of each of them on the mechanisms of production and experience of the painful stimulus is often ignored in the studies. Although it is well established that chronic pain is an entity that more frequently affects the female sex, the absence of a sex/gender perspective has been a constant not only in clinical trials, but also in preclinical research studies. Similarly, analgesic response to drugs, including opioids, is also influenced by sex, but we are still far from knowing the mechanisms involved. In this paper we analyze sex differences in prevalence, perceived pain intensity and response to opioid analgesics from published preclinical and clinical studies.

Keywords: pain, nociception, analgesia, sex, gender, opioids

INTRODUCCIÓN

Es sabido que los individuos se diferencian unos de otros en numerosos aspectos. Hace casi 2.500 años, Platón dijo: 'no nacen dos personas exactamente iguales, sino que cada individuo difiere del otro en su patrimonio natural'. Pese a este milenario conocimiento, en medicina se asumió durante siglos que los resultados obtenidos estudiando al varón, en su anatomía, fisiología, fisiopatología y respuesta a los tratamientos, eran extrapolables al sexo femenino.

Las mujeres han estado infra-representadas, o directamente excluidas, en los ensayos clínicos hasta bien entrado el siglo XX. En 1977, en una decisión muy criticada, la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos publicó una guía que excluía explícitamente de los ensayos clínicos a las mujeres en edad fértil. Esta ausencia de mujeres en los estudios obedecía, por un lado, a la variabilidad introducida por el estado hormonal y posibles terapias hormonal o anticonceptiva y, por otro lado, al temor a un potencial embarazo y riesgo teratogénico del fármaco objeto de estudio. Como consecuencia, aún hoy en día, no tenemos la seguridad de que algunos fármacos sean igualmente eficaces en mujeres que en hombres, y no tengan en ellas efectos adversos que no aparecen en los varones.

El cambio de paradigma no tuvo lugar hasta la década de los 90, cuando el Instituto Nacional de Salud (NIH) de EEUU publicó una guía que obligaba a incluir mujeres en los ensayos clínicos de fase III financiados por el gobierno. En Europa, no fue hasta empezado el siglo XXI cuando la inclusión de los aspectos de sexo y género en la investigación biomédica se convirtió en una iniciativa importante de la política de igualdad de género de la Unión Europea (Klinge I. 2008).

Aunque el dolor es una experiencia común a todo ser humano, su complejidad en términos biológicos, psicológicos y sociales condiciona importantes diferencias inter e intraindividuales en la vivencia de la experiencia dolorosa, que adquieren una especial relevancia en los procesos que cursan con dolor crónico (Breivik H y cols., 2005). A pesar de estar epidemiológicamente demostrado que las patologías que cursan con dolor crónico son más frecuentes en mujeres que en hombres, la ausencia de una perspectiva de sexo/género ha sido una constante no solo en los ensayos clínicos, sino también en los estudios de investigación preclínica. Solo muy recientemente comenzaron a diseñarse los estudios incluyendo el sexo como una variable de obligado análisis. Por ejemplo, el 79% de los estudios, que analizan en modelos experimentales el procesamiento del dolor, su fisiopatología y la respuesta a tratamientos, publicados entre 1996 y 2005 en la revista *Pain*, se llevaron a cabo exclusivamente en roedores machos (Mogil JS., 2020). Tradicionalmente, en todos los ámbitos de la ciencia básica, los investigadores se sentían más cómodos eludiendo la potencial variabilidad derivada del estado hormonal de las hembras. Con la reciente inclusión por las agencias de financiación y revistas científicas del sexo como variable ineludible a tener en cuenta en los estudios, ha comenzado a surgir evidencia del dimorfismo sexual en relación con dolor y analgesia (Lenert ME y cols., 2021).

La prevalencia del dolor crónico es mayor en mujeres que en hombres. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir entidades patológicas como la fibromialgia, la migraña, o

el síndrome del colon irritable, y muestran un riesgo superior de padecer enfermedades inflamatorias del sistema osteoarticular y autoinmunes, que cursan con dolor crónico, como la artritis reumatoide (Doyle HH y Murphy AZ., 2017). A pesar de ello, los modelos experimentales de dichas patologías han sido desarrollados en roedores macho (Chen WN y cols., 2014; Quan L y cols., 2014; Akerman S y Goadsby PJ., 2005). Solo muy recientemente han comenzado a estudiarse estas patologías con la debida perspectiva de sexo (Goebel A. y cols., 2021; Artero-Morales M y cols., 2018; Nieto FR., y cols. 2016).

Estudios realizados en humanos indican que ambos sexos presentan similar umbral para el dolor por frío o la isquemia, mientras que el umbral para el dolor por presión mecánica es menor en mujeres que en hombres. Las mujeres, además, toleran peor los estímulos nocivos de tipo térmico (calor o frío) (Lee CW y Ho IK, 2013).

Uno de los elementos más estudiados en relación con el dimorfismo sexual del dolor/analgesia es el sistema descendente modulador del dolor y, en particular las diferencias sexuales en el funcionamiento del sistema opioide endógeno. Estas variaciones pueden ser resultado de diferencias en la distribución, expresión y/o sensibilidad de los receptores opioides en las regiones del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) implicadas en el procesamiento del dolor (Fillingim RB y cols., 2009).

Es evidente que un correcto abordaje y tratamiento del dolor requiere tener en cuenta las dimensiones sexo y género que afectan a la experiencia dolorosa, su etiopatogenia, fisiopatología y respuesta a fármacos. En este trabajo presentamos algunos resultados relativos al dimorfismo sexual en aspectos neuroanatómico, hormonal, psicológico, y socio-cultural (Nasser SA y Afify EA, 2019).

NEUROANATOMÍA DEL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". Se trata de una experiencia multidimensional que puede afectar significativamente a la calidad de vida de las personas (Orr PM y cols., 2017). El dolor es necesario para la supervivencia del individuo y el correcto funcionamiento del organismo y, normalmente, desaparece al curarse la lesión que lo provocó.

Cabe destacar que el dolor no es solamente una senso-percepción consecuencia de la transmisión de información somatosensorial al sistema SNC. También incluye aspectos psicológicos, afectivos y emocionales que lo convierten en una experiencia compleja y subjetiva que, a diferencia de otras sensaciones, causa sufrimiento y tiene carácter desagradable. Por ello es importante diferenciar los conceptos nocicepción (proceso meramente sensorial) y dolor (incorpora el componente subjetivo), frecuentemente usados indistintamente. La cualidad afectiva y emocional del dolor determina su subjetividad y, por lo tanto, su individualidad (Flórez, 2007; García-Porrero y Hurlé, 2015).

El sistema nociceptivo es el componente del sistema somatosensorial responsable de la transmisión y procesamiento de la información dolorosa. La activación de nociceptores periféricos produce el estímulo doloroso que se transmite a través de vías aferentes primarias hasta el asta dorsal de la médula espinal, donde se produce un primer nivel de modulación e integración de la respuesta nociceptiva. Esta señal es transmitida a través de vías ascendentes espino-encefálicas, hasta alcanzar centros superiores donde se generará una respuesta elaborada. Por último, existe un sistema descendente del control del dolor a través de vías encéfalo-espinales (García-Porrero y Hurlé, 2015).

1. El nociceptor

Con excepción del dolor neuropático (aquel debido a la lesión directa de los nervios periféricos o de las vías centrales), el dolor resulta de la activación de un tipo especial de receptores denominados nociceptores (García-Porrero y Hurlé, 2015).

El nociceptor es la terminación axónica periférica de las neuronas pseudounipolares que conocemos como neuronas nociceptivas de primer orden, cuyo cuerpo se encuentra en los ganglios espinales (ganglios de las raíces dorsales) y en los asociados a nervios craneales. Los nociceptores son terminaciones nerviosas desnudas de fibras de pequeño calibre (Aδ y C) en el espesor de los tejidos (García-Porrero y Hurlé, 2015).

Las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal y ganglios del trigémino, a diferencia de otros órganos sensoriales (visión, audición, olfato, gusto) emiten prolongaciones periféricas que se extienden por todo el cuerpo. Existen nociceptores cutáneos, musculares, articulares y viscerales. Esta característica proporciona un mecanismo de alerta rápida para poder detectar y responder a las señales de peligro producidas por amenazas externas o internas. Existen tres clases principales de nociceptores en función de la naturaleza del estímulo al que responden: mecánicos,

térmicos y polimodales. Los nociceptores térmicos son estimulados por temperaturas extremas de calor o frío y están asociados a fibras A δ . Los mecánicos se activan por presiones o tracciones intensas de los tejidos y también son fibras A δ . Los polimodales se activan por estímulos de tipo mecánico, térmico o químico y son fibras C (García-Porrero y Hurlé, 2015).

Los nociceptores tienen umbrales de activación más altos que las fibras sensoriales y requieren una intensidad de estímulo mayor. Ante un estímulo nocivo se produce la activación del nociceptor, cuya señal se transduce a través de una amplia variedad de canales iónicos. Los más conocidos son los canales catiónicos no selectivos denominados TRP (Transient Receptor Potencial) y la familia de los canales catiónicos no selectivos sensores de ácido (ASIC) (Julius D. 2013; Dubin AE y Patapoutian A, 2010; Pérez de Vega y cols., 2016; De Logu y Geppetti, 2019; Fernández Carvajal y cols., 2020). La entrada de cationes, incluido Ca²⁺, despolariza el nociceptor y produce un potencial de receptor que, si alcanza el umbral de activación de canales de Na⁺ dependientes de voltaje, desencadena un potencial de acción que se propaga a través de la terminación central del nociceptor a la neurona de segundo orden de la vía nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal (Emery y cols., 2016).

Tras el trauma o infección tisular, los tejidos dañados liberan al espacio intersticial citoquinas, quimiocinas, mediadores inflamatorios y vasodilatadores que reclutan células inflamatorias al foco de lesión. Las células inmunitarias se activan, respondiendo a patrones moleculares asociadas a daño o patógenos a través de los receptores tipo Toll (TLR). Además, los mediadores inflamatorios liberados activan las terminaciones de las neuronas sensoriales a través de una interacción neuroinmune. A su vez las neuronas sensitivas vía activación de TRPs ponen en marcha la respuesta de inflamación neurógena, en la que se liberan mediadores inflamatorios y vasodilatadores. El conjunto de moléculas liberadas por los diferentes tipos celulares conforma la denominada “sopa inflamatoria” que cierra un círculo vicioso de interacción neuroinmune, con implicaciones en la sensibilización de los nociceptores (sensibilización periférica) en el dolor persistente, la hiperalgesia y la alodinia (Donnelly y cols., 2020).

2. La neurona de segundo orden

Las terminaciones centrales de las neuronas sensitivas primarias penetran en el asta posterior de la médula espinal, a través de las raíces dorsales, y establecen sinapsis con las neuronas de segundo orden de la vía nociceptiva en el asta dorsal (Werberger y Basbaum, 2019). La transmisión de impulsos se lleva a cabo a través de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P). Estas neuronas tienen el soma localizado en las láminas I, II, IV y V. En la lámina I se encuentran las neuronas nociceptivas específicas de proyección que reciben las aferencias nociceptivas directas por fibras A δ y C y que emiten eferencias hacia centros superiores por las vías ascendentes.

En el asta dorsal existe una compleja red de comunicación entre interneuronas excitadoras e inhibitorias (glutamato, GABA, glicina, opioides) que es clave en la

modulación espinal de la transmisión del dolor y en el desarrollo de alodinia (Peirs y Seal., 2016).

3. Vías nociceptivas ascendentes, neuronas de tercer y cuarto orden

Las neuronas de segundo orden proyectan eferencias a centros supraespinales, bulbares y talámicos: la formación reticular bulbopontina, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal (SGPA), y núcleos del tálamo (García-Porrero y Hurlé, 2015). Describiremos a continuación las principales vías ascendentes implicadas:

- **Tracto espino talámico cortical:** comunica, en primera instancia, las neuronas de proyección espinales con la tercera neurona de la vía nociceptiva, localizada en los núcleos talámicos ventral posterolateral y ventral posteromedial. En su trayecto emite colaterales hacia el tronco del encéfalo. Los núcleos talámicos que reciben información nociceptiva están ampliamente conectados con la cuarta neurona en el procesamiento del dolor, localizada en áreas corticales (corteza somatosensorial, circunvolución cingulada anterior, ínsula, corteza prefrontal y parietal inferior). La integración de la actividad de las distintas estructuras del telencéfalo determina una experiencia dolorosa multidimensional y completa los componentes discriminativo-sensorial, cognitivo-evaluador y afectivo-emocional.
- **Tracto espino reticular:** sus fibras conectan las neuronas de proyección espinales con grupos catecolaminérgicos de la formación reticular bulbopontina, sobre todo con el núcleo parabraquial (NPB) y el locus coeruleus (LC), relacionados con la modulación del dolor.
- **Tracto espino mesencefálico:** conecta las neuronas de proyección con SGPA mesencefálica. Se trata de un centro de control homeostático en íntima conexión con el cerebro límbico (respuestas de aversión, afectivas) implicada en el sistema descendente modulador.

4. Modulación del dolor

No hay una relación estricta entre el grado de lesión tisular y la intensidad de la sensación dolorosa (Flórez, 2007). El procesamiento personal y único del dolor se debe a la existencia de un entramado de mecanismos reguladores endógenos extraordinariamente complejo, dentro del SNC. Entre ellos destacamos el sistema de modulación descendente del dolor que está formado por la SGPA del mesencéfalo y sus proyecciones descendentes a la región rostral ventromedial (RVM) de la formación reticular bulbopontina y a la médula espinal (Millán, 2002). Esta modulación puede ser pro-nociceptiva o anti-nociceptiva. Su influencia moduladora sobre la salida de impulsos ascendentes espino-tálamo-corticales determina la intensidad del dolor percibido. Este circuito es bidireccional. Así pues, la SGPA, RVM, regiones corticales y límbicas no solo proyectan al asta dorsal, sino que también reciben señales de las neuronas somatosensoriales de segundo orden a través de los tractos espino-mesencefálico, espino-reticular y espino tálamo-cortical. El estímulo sensorial es procesado y transformado en percepción y esta es utilizada para controlar el acceso de estímulos

sensoriales al SNC. En última instancia, los estímulos nociceptivos ponen en marcha este sistema provocando un incremento de la descarga procedente de las neuronas de la SGPA, produciendo analgesia (Bodnar RJ y Kest B, 2010).

En este sistema también están implicadas regiones responsables de funciones cognitivas, emocionales, motivacionales y de atención que ejercen un efecto modulador sobre la transmisión nociceptiva y sustentan la influencia del estado cognitivo y emocional sobre la experiencia dolorosa (Stroman y cols., 2020; Bannister y Dickenson, 2017).

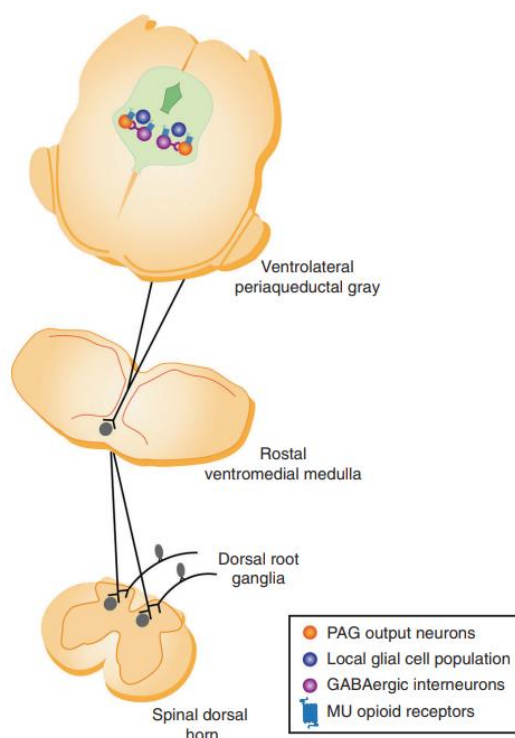


Figura 1. Esquema de la vía inhibitoria descendente moduladora del dolor donde vemos las proyecciones desde la SGPA a la RVM y el asta dorsal de la médula espinal Tomada de Averitt DL y cols., 2019.

4.1. El sistema de péptidos opioides endógenos

Los péptidos opioides (β -endorfinas, encefalinas, dinorfinas, endomorfinas) y sus receptores son una parte fundamental del sistema de control descendente del dolor. La β -endorfina produce analgesia a través de la activación de receptores mu y delta. Las encefalinas activan preferentemente receptores delta. Las endomorfinas activan receptores mu. Las dinorfinas pueden evocar analgesia vía receptores opioides kappa, pero también hiperalgesia mediada por receptores NMDA del glutamato. Las regiones implicadas en la transmisión, percepción y control del dolor son particularmente ricas en neuronas opioidérgicas y en receptores opioides (Benarroch, 2012). Los receptores opioides se encuentran ampliamente distribuidos dentro de la SGPA, RVM y médula espinal. Su administración puede producir analgesia a cada uno de los niveles (Averitt DL y cols., 2019).

Los opioides endógenos liberados en la SGPA ponen en marcha el sistema modulador descendente. Como demostración de esta relación se ha comprobado que la

administración del antagonista opioide naloxona bloquea los efectos (Bodnar RJ y Kest B, 2010). El sistema opioide del cerebro límbico, sobre todo de la corteza cingulada anterior, es uno de los principales mecanismos que reducen la respuesta emocional desagradable y el componente aversivo del dolor (Navratilova y cols., 2015).

Tanto las vías inhibitorias descendentes de naturaleza opioide como las interneuronas opioides locales ejercen sus efectos a dos niveles: presináptico (sobre las aferencias primarias) inhibiendo la señal nociva entrante, y postsináptico (sobre los somas de neuronas de proyección ascendente o interneuronas). De esta manera inhiben la transmisión de la señal dolorosa hacia centros superiores (Millan, 2002).

La implicación de los opioides endógenos y sus receptores en células gliales en el control del dolor ha sido poco estudiada y los escasos datos respecto a su liberación por parte de la microglía y los astrocitos ha sido poco estudiada (Machelska y Celik, 2020). Lo que sí se sabe es que el sistema inmunitario juega un papel fundamental en la respuesta al dolor. Se está empezando a considerar que la sensación de dolor está relacionada con las interacciones moleculares y celulares entre el sistema nervioso y el inmune. Las células inmunes liberan mediadores que modulan la actividad neuronal nociceptiva y la sensibilidad al dolor. A su vez los nociceptores liberan neuropéptidos y neurotransmisores que actúan sobre las células del sistema inmune innato y adaptivo modulando su función (Pinho-Ribeiro FA y cols., 2017). Tras la resolución de la respuesta inmunológica el dolor tiende a desaparecer. Por tanto, aquí se abre una línea de investigación sobre las células gliales y en concreto, los astrocitos y la microglía, que pueden ayudar a desarrollar nuevas líneas de tratamiento para el dolor.

DIMORFISMO SEXUAL EN LA PREVALENCIA DEL DOLOR

En muchas ocasiones las palabras sexo y género se utilizan de forma indistinta. Es importante por tanto aclarar que su significado es totalmente diferente. Cuando hablamos de sexo nos referimos a las distinciones biológicas que caracterizan a una mujer y a un hombre, es lo que conocemos por sexo cromosómico: mujer (XX) y hombre (XY). Mientras que al hablar de género nos estamos refiriendo a los roles asignados por la sociedad en la que vivimos, que indican aquello que debe entenderse por masculinidad o feminidad. En este trabajo hablaremos principalmente de las diferencias encontradas entre sexos.

En los últimos años ha aumentado el número de investigaciones sobre las diferencias sexuales en el dolor. Numerosos estudios epidemiológicos demuestran una mayor prevalencia del dolor en mujeres respecto a los hombres (Breivik H y cols., 2005). Una revisión sistemática de estudios realizados en 17 países de los seis continentes, que incluyen un total de 85.052 adultos de la población general, pone de manifiesto que la prevalencia de dolor crónico es superior en mujeres que en hombres. En el caso del dolor musculoesquelético la prevalencia es de un 45% en mujeres, mientras que en hombres alcanza el 31%. Este mismo estudio indica que la depresión y ansiedad reactivas afectan más frecuentemente a las mujeres, lo que aumenta la intensidad del dolor percibida. En cuanto a la prevalencia de la depresión es mayor en mujeres, así como la ansiedad que asocia (Fillingim RB y cols. 2009).

En patologías reumatológicas como la osteoartritis, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que la prevalencia en la población general femenina es muy superior a la masculina, llegando a alcanzar hasta un 90% en algunos estudios. Además de presentar un mayor riesgo de padecer dicha patología, la severidad de la afectación también es superior en las mujeres, particularmente en las articulaciones de mano y rodilla (Srikanth VK y cols. 2005).

La fibromialgia, patología crónica que presenta dolor a la palpación en los puntos tendino-musculares, fatiga y otros síntomas, junto con el síndrome de fatiga crónica son enfermedades de etiología incierta que afectan prácticamente en exclusiva a las mujeres (Mogil JS, 2012).

La cefalea y la migraña son patologías muy frecuentes, cuya prevalencia es significativamente mayor en mujeres que en hombres. Además, la migraña en las mujeres se acompaña más frecuentemente de síntomas como entumecimiento y hormigueo, náuseas y vómitos (Fillingim RB y cols. 2007).

Estos ejemplos ilustran claramente que las mujeres presentan mayor riesgo de padecer enfermedades que cursan con dolor crónico, en particular aquellas que presentan un componente inflamatorio como son la fibromialgia, la migraña y la osteoartritis (Fillingim RB y cols., 2007).

En cuanto al dolor agudo, la cirugía y las intervenciones invasivas suelen ir acompañadas de este tipo de dolor. Algunos de estos procedimientos suponen un riesgo de desarrollar dolor crónico. No existen muchos estudios sobre dolor postquirúrgico y los que hay no

son muy concluyentes pues incluyen operaciones exclusivas del sexo (intervenciones ginecológicas o cirugía de próstata). Cuando se analizan otras intervenciones, como artroscopias, cirugía abdominal, se observa mayor intensidad del dolor en mujeres en el postoperatorio inmediato, pero no se apreciaron diferencias en su cronificación tras el primer año postquirúrgico (Fillingim RB y cols., 2007).

DIMORFISMO SEXUAL EN LA INTENSIDAD DEL DOLOR PERCIBIDA

Las diferencias sexuales en la percepción del dolor entre sexos se ha demostrado que no solo se deben al sexo cromosómico, sino que también contribuyen, con un peso muy importante, las variaciones fenotípicas que condicionan diferencias interindividuales en la percepción y respuesta del dolor. Así, se ha demostrado la influencia de factores psicosociales, género, hormonas, etc. (Figura 2) que condicionan una experiencia dolorosa absolutamente personal y difícil de cuantificar

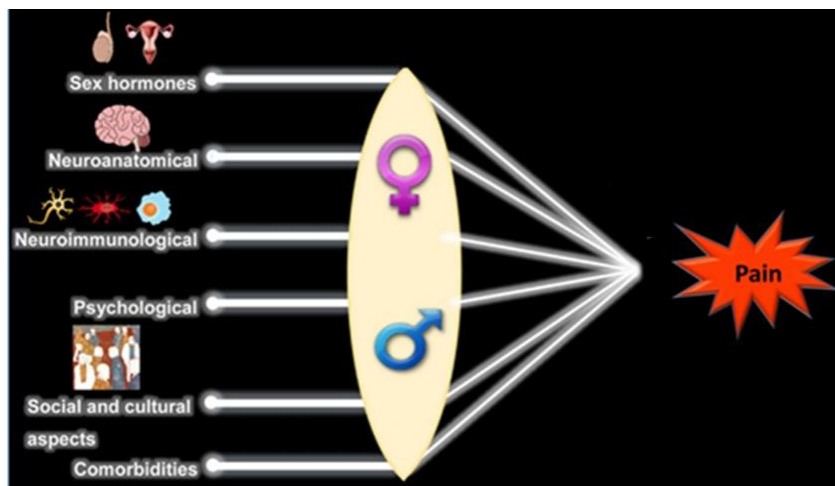


Figura 2. Factores que condicionan una experiencia dolorosa. Tomada de Nasser SA y Afify EA, 2019

1. Estudios preclínicos

1.1. Hormonas sexuales

Entre los factores referidos, el que más atención ha recibido tanto en estudios preclínicos como clínicos, es el estado hormonal sexual.

En roedores macho, la testosterona administrada durante el periodo neonatal ejerce efecto antinociceptivo en modelos de dolor inflamatorio. Por otro lado, la administración de testosterona revierte la alodinia inducida por la inflamación en machos gonadectomizados en la edad adulta, pero no en aquellos gonadectomizados durante el periodo neonatal. Así pues, la testosterona durante los primeros años de vida es esencial para la correcta estructuración de los mecanismos antinociceptivos endógenos (Nasser SA y Afify EA, 2019).

El papel que ejercen las hormonas sexuales femeninas ha sido más difícil de estudiar pues su intervención está condicionada por la fase del ciclo hormonal en el que se encuentre el animal, detectándose efectos bimodales en la respuesta al dolor. Durante el ciclo estral los niveles de estrógenos y progesterona fluctúan. Los niveles de estrógenos y progesterona alcanzan su punto máximo durante el proestro y disminuyen durante el estro. Durante el diestro se produce un segundo pico de progesterona. En diversos modelos experimentales de dolor inflamatorio se han observado menores

respuestas nocifensivas durante el proestro que durante el diestro (Kuba T, Quinones-Jenab V., 2005).

El efecto analgésico de los estrógenos se ha observado también en modelos de dolor neuropático. Así, tanto en ratas macho como hembras la administración de 17 β -estradiol reduce la severidad de la alodinia mecánica desarrollada, y su duración tras la lesión del nervio ciático (Vacca V. y cols. 2016).

1.2. Aspectos neuroanatómicos

En relación con el mecanismo implicado en las respuestas nociceptivas dimórficas, se sabe que existe relación entre las vías descendentes del dolor y las hormonas sexuales. Se cree que las hormonas sexuales tienen como sustrato anatómico la SGPA para modular el dolor. En diversos modelos (ratas, gatos, hámster, cobayas y macacos) se han localizado en la SGPA receptores de andrógenos y estrógenos. La expresión del receptor estrogénico en la SGPA es similar entre sexos, mientras que en machos existe un mayor número de receptores androgénicos. Ello sugiere que las fluctuaciones hormonales pueden influir en este circuito tanto en machos como en hembras (Averitt DL y cols., 2019). Se ha demostrado que las ratas hembra tienen el doble de proyecciones SGPA-RVM que las ratas macho. Sin embargo, se activan menos neuronas de esta vía ante la presencia de un dolor de tipo inflamatorio crónico en hembras que en machos (Nasser SA y Afify EA, 2019).

Estudios anatómicos han demostrado que, en machos, la SGPA recibe predominantemente aferencias corticales y subcorticales de áreas implicadas en el dolor y la emoción entre las que se incluyen: el núcleo preóptico medial (NPM), los núcleos central y medial de la amígdala y los núcleos ventromedial y paraventricular del hipotálamo. Estas proyecciones terminan en las neuronas que conectan SGPA-RVM. En las ratas hembra ante un dolor inflamatorio se activan preferentemente las conexiones SGP-NPM y núcleo central de la amígdala-SGPA, mientras que en machos se activa preferentemente la conexión entre el núcleo medial de la amígdala y la SGPA. Estos datos sugieren dimorfismo sexual en las conexiones del cerebro anterior que proyectan a la SGPA y en sus conexiones eferentes al RVM (Averitt DL y cols., 2019).

2. Estudios en humanos

En humanos, las diferencias en la respuesta al dolor experimental han sido investigadas en personas sanas utilizando una amplia variedad de estímulos (mecánicos, térmicos, eléctricos, isquémicos, químicos). En estos estudios se evalúan duración e intensidad del dolor, su tolerancia y la experiencia personal de cada sujeto. Teniendo en cuenta la cantidad de variables que influyen en la experiencia dolorosa, no es de extrañar que los resultados obtenidos en los diferentes estudios sean muy heterogéneos (Pieretti S y cols., 2016).

2.1. Hormonas sexuales

Sabemos que existe una contribución de tipo hormonal a la respuesta del dolor. Por ejemplo, niñas y niños prepuberales presentan aproximadamente la misma prevalencia

de migraña. Sin embargo, tras la pubertad la prevalencia aumenta un 18% en mujeres y un 6% en hombres, lo que nos lleva a pensar en que existe un componente hormonal (Nasser SA y Afify EA, 2019).

Al igual que lo observado en estudios preclínicos, las fluctuaciones en la tolerancia al dolor también se han visto durante el ciclo menstrual de las mujeres. En las mujeres, al comienzo del ciclo menstrual los niveles de progesterona y estrógenos son bajos. Durante la fase folicular, los niveles de estrógenos aumentan de forma gradual hasta alcanzar su punto máximo antes de la ovulación, para luego disminuir durante la fase lútea. Por otro lado, la progesterona aumenta tras la ovulación y alcanza el pico máximo a mitad de la fase lútea. Al final de la fase lútea, los niveles de ambas hormonas son bajos (Kuba T, Quinones-Jenab V., 2005). Se ha observado que la sensibilidad al dolor es mayor durante la fase lútea, cuando los niveles de progesterona son más elevados, que durante la fase folicular, cuando los estrógenos son más abundantes. En un metaanálisis se observó que durante la fase folicular existe mayor umbral y tolerancia al dolor agudo inducido experimentalmente de tipo isquémico muscular, térmico y mecánico; en la fase lútea, se observaron umbrales más bajos para el dolor eléctrico (Nasser SA y Afify EA, 2019). Sin embargo, a pesar de que numerosos estudios han intentado discernir el papel específico de los estrógenos y la progesterona en el umbral algico, los resultados obtenidos son contradictorios reportándose tanto efectos pronociceptivos como antinociceptivos (Mogil JS, 2012).

En cuanto a la testosterona, está más claro que ejerce un papel antinociceptivo tanto en hombres como en mujeres; de forma que se ha llegado a correlacionar la disminución de los niveles de andrógenos en hombres con la aparición de dolor crónico (Nasser SA y Afify EA, 2019).

2.2. Aspectos neuroanatómicos

Los estudios de imagen cerebral en humanos revelaron la interacción entre las hormonas sexuales y las regiones cerebrales encargadas del procesamiento del dolor. La actividad de la RVM en respuesta a estímulos nocivos de tipo térmico aumenta con el incremento de testosterona en mujeres que usan tratamientos anticonceptivos combinados (Nasser SA y Afify EA, 2019). Por otro lado, la activación de áreas cerebrales implicadas en aspectos cognitivos y emocionales del dolor, como son la corteza cingulada anterior, la ínsula y el córtex prefrontal medial, también muestra diferencias entre sexos. Las mujeres muestran mayor activación de estas áreas en respuesta a estímulos térmicos y eléctricos, mientras que en los hombres se activan la SGP, el córtex prefrontal dorsolateral derecho y la ínsula.

2.3. Aspectos relacionados con el género

Otro factor a tener en cuenta a la hora de cuantificar la intensidad del dolor percibida en humanos es el género ya que es un elemento clave en la experiencia dolorosa. Aun así, se sigue prestando escasa atención a las diferencias en la respuesta al dolor determinadas por el género (Fillingim RB y cols., 2009).

En nuestra sociedad se siguen asociando determinados estereotipos en función del sexo. Así, al hombre se le atribuyen fortaleza, resiliencia y estoicismo frente al dolor,

mientras que a la mujer se la describe como débil, hipersensible, en la que el dolor adquiere un elevado componente afectivo-emocional y provoca gran preocupación por sus posibles consecuencias negativas. Muchos de estos atributos frecuentemente están determinados por la educación recibida durante la infancia. Es evidente que estos factores interfieren no solo en la respuesta individual frente al dolor sino también en la percepción de los demás sobre el mismo (Samulowitz A y cols., 2018).

Los roles de género también se reflejan en la práctica clínica. Existen múltiples ejemplos de los que ilustraremos alguno. La cardiopatía isquémica es la principal causa de morbimortalidad en hombres y mujeres. La denominada angina atípica es más frecuente en las mujeres. Los síntomas se recogen como 'atípicos' pues difieren de los considerados típicos, que son los que con más frecuencia presentan hombres. El dolor anginoso en las mujeres también puede incluir náuseas, vómitos, dolor en el cuello, mandíbula, garganta, abdomen o espalda. Estos síntomas no siempre se reconocen como síntoma de una cardiopatía en las mujeres, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Por ejemplo, las mujeres de raza negra frecuentemente presentan irradiación del dolor anginoso a epigastrio y suelen confundirlo con dolor de estómago, por lo que no acuden a urgencias y tienen un peor pronóstico cardiovascular. Todo ello indica que en nuestra práctica clínica debemos ser más flexibles en la interpretación de las guías clínicas en cuanto al dolor torácico en las mujeres (Mehta PK y cols., 2021).

Otro ejemplo lo constituye el tratamiento del dolor con analgésicos. Como ya se ha comentado, las patologías que cursan con dolor de tipo crónico son más frecuentes en mujeres. Se ha visto que cuando una mujer acude al médico por dolor, por ejemplo, de cuello, la tendencia es a diagnosticarla de dolor somático no específico, con posible componente psicósomático, y se le prescriben analgésicos psicoactivos o solo psicofármacos. Por otro lado, las mujeres reciben mayor cantidad de analgésicos que los hombres para aliviar el dolor. Existe preocupación respecto a si el dolor en las mujeres es una entidad infratratada o si las mujeres reciben la pauta analgésica más adecuada (Samulowitz A y cols., 2018).

También se ha estudiado el sesgo de género en la interacción entre médico y paciente. Se ha observado que cuando el médico es una mujer, esta tiende a dar dosis más altas de opioides para el tratamiento del dolor cuando la paciente es mujer que cuando se trata de un varón. Lo contrario ocurre si el médico es hombre. Además, los médicos varones tienden a recomendar restricción de su actividad a las mujeres más frecuentemente que a los hombres. A pesar de no estar del todo claro, los estudios sugieren la existencia de un sesgo de género en el tratamiento del dolor, sobre el que influyen no solo las características del paciente, sino su sexo y el del facultativo (Fillingim RB y cols., 2009).

DIMORFISMO SEXUAL EN LA ANALGESIA POR OPIOIDES

Los opioides son fármacos analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Son más efectivos y potentes que otros tipos de analgésicos y muchas veces son necesarios para el tratamiento del dolor severo persistente. Presentan múltiples efectos secundarios sobre el SNC como sedación, disminución de la coordinación motora y actividad cognitiva, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, etc. Tras el tratamiento crónico con opioides puede tener lugar un efecto paradójico, de forma que la administración de fármacos opioides produce hiperalgesia. Un uso prolongado de estos conlleva una disminución de su efectividad, requiriéndose un aumento de las dosis para conseguir el efecto analgésico deseado (tolerancia). El desarrollo de tolerancia además de incrementar el riesgo de efectos adversos, aumenta las posibilidades de adicción en pacientes con dolor crónico (Averitt DL y cols., 2019).

La morfina es uno de los opioides más efectivos y utilizados en el tratamiento del dolor. Diversos estudios preclínicos muestran que la morfina es más efectiva en machos que en hembras, tanto en modelos de dolor agudo como crónico (Doyle HH y Murphy AZ, 2017). En modelos de dolor inflamatorio y visceral se observó que la dosis necesaria para conseguir el mismo nivel de analgesia (dosis eficaz 50) era el doble en hembras que en machos (Loyd DR y Murphy AZ, 2014).

Se han observado resultados similares en algunos estudios en humanos, en los que se ha descrito que las mujeres necesitan un 30% más de morfina para alcanzar el mismo nivel de analgesia que los hombres (Loyd DR y Murphy AZ, 2014). Estudios retrospectivos que analizan el impacto del consumo de morfina para el tratamiento del dolor postquirúrgico en ambos sexos reportan un mayor consumo de morfina en hombres. Además, las mujeres sufren mayor número de efectos adversos derivados del consumo de morfina. Esta prevalencia superior de toxicidad al opioide hace que el consumo sea un mal indicador de eficacia analgésica. (Averitt DL y cols., 2019).

El dimorfismo sexual en la analgesia opioide no es atribuible a factores farmacocinéticos sino que está relacionado con la potencia y eficacia del agonista opioide en particular. (Bodnar RJ y Kest B., 2010). Se ha descrito que tanto la densidad de los distintos tipos de receptores opioides, como su capacidad de heterodimerizar, y su respuesta a agonistas en términos afinidad (potencia) y de eficacia intrínseca (máximo efecto posible), son influidos por las hormonas sexuales circulantes. Por ejemplo, en roedores y primates algunos opioides μ , incluida la morfina, y κ se comportan como agonistas puros en machos, pero actúan como agonistas parciales en hembras. (Peckham EM y Traynor JR., 2006). En hembras, pero no en machos, la activación de heterómeros μ/κ , cuya expresión aumenta cuando la concentración de estrógenos es máxima en proestro, es prerequisite para que la morfina ejerza su máximo efecto analgésico espinal posible (Loyd DR y Murphy AZ, 2014). En congruencia con los datos preclínicos, los agonistas parciales μ/κ (ej. Pentazocina), producen mayor efecto analgésico postoperatorio en mujeres que en hombres (Chartoff EH y Mavrikaki M., 2015).

Las diferencias entre sexos en la respuesta analgésica a morfina en el tratamiento del dolor crónico también se han atribuido a la presencia de dimorfismo sexual en aspectos

neuroanatómicos y neuroinmunológicos de la vía descendente de control del dolor. El sistema descendente del dolor ha sido caracterizado anatómicamente y fisiológicamente en machos, ya que se asumía que los circuitos del SNC responsables de la respuesta al dolor y analgesia eran extrapolables a las hembras. Hoy sabemos que estos circuitos presentan dimorfismo sexual en su organización anatómica, en su activación en respuesta al dolor y en su sensibilidad al efecto de los analgésicos opioides (Loyd DR y Murphy AZ, 2014).

Como ya hemos mencionado, la SGPA es un área con una alta densidad de receptores opioides μ , y sus proyecciones descendentes a la RVM constituyen un circuito esencial para la analgesia mediada por opioides. Según demuestran estudios en animales de experimentación, tras la administración de morfina en la SGPA, el número de neuronas de la vía SGPA-RVM activadas en machos es el doble que en hembras, sugiriendo que un menor número de ellas responde a la morfina (Averitt DL y cols., 2019; Loyd DR y Murphy AZ, 2014). Estudios anatómicos demuestran que los machos tienen mayor expresión de receptores opioides μ en la SGPA. Además, la lesión en machos de neuronas de la SGPA que expresan receptores μ les confiere una sensibilidad a la morfina similar a la de las hembras. Si esto mismo se hace en hembras el efecto de la morfina no se ve afectado (Averitt DL y cols., 2019).

Además de la activación de estructuras supra espinales, los opioides actúan a nivel espinal, sobre el asta dorsal de la médula donde hay una gran densidad de receptores opioides. Si analizamos la respuesta analgésica provocada tras la administración intratecal de opioides, tanto endógenos como exógenos, las diferencias entre sexos son evidentes. La endomorfina es el opioide endógeno que actúa preferentemente en receptores μ de la médula espinal y su efectividad antinociceptiva espinal es mayor en machos que en hembras. Este efecto es hormono-dependiente. Así, en las hembras, durante el diestro, cuando los niveles de estrógenos están más bajos, la antinocicepción por endomorfina es mínima, mientras que, durante el proestro, cuando los niveles de estrógenos están altos, la antinocicepción por endomorfina es similar a la de los machos (Loyd DR y Murphy AZ, 2014).

También se han reportado diferencias sexuales en la analgesia mediada por receptores kappa, que se basan en sus mecanismos de modulación. En machos están modulados por receptores NMDA de glutamato, como indica el hecho de que el efecto analgésico que presentan los antagonistas NMDA está mediado por receptores kappa. En hembras este papel lo realiza el receptor de melanocortina-1, que es necesario para inducir analgesia mediada por receptores kappa. Estas diferencias son hormono-dependientes ya que se ha demostrado que los ratones hembra utilizan el receptor de melanocortina 1 en condiciones normales pero que cambian a una modulación mediada por NMDA tras la ovariectomía o la menopausia (Chartoff EH y cols., 2015).

CONCLUSIONES

A pesar de que cada vez son más los estudios que incluyen el sexo como variable, todavía queda un largo camino para comprender como interactúan todos los elementos que integran la respuesta al dolor. En estudios preclínicos queda más que demostrado que existe dimorfismo en la percepción del dolor como consecuencia, principalmente, de variaciones en factores hormonales, neuroanatómicos, psicosocial y genéticos. Se ha comprobado el papel antinociceptivo de la testosterona en ambos sexos mientras que los efectos de los estrógenos sobre el dolor son aún objeto de estudio. En cuanto a los ensayos en seres humanos, el género constituye un factor adicional que condiciona de manera indirecta importantes diferencias en la percepción del dolor entre sexos, añadiendo un nivel superior de complejidad al fenómeno. Existen numerosas variables a tener en cuenta, relacionadas con la personalidad del sujeto, que son muy difíciles de cuantificar, pero juegan un papel muy importante en la respuesta al dolor de cada individuo. Por tanto, al igual que ocurre en otras especialidades médicas donde cada vez se tiende más a la personalización de la asistencia sanitaria, el abordaje del dolor no debería dejar este aspecto en un segundo plano.

REFERENCIAS

- Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular activation: an intravital microscopy study. *Br J Pharmacol*. 2005 Sep;146(1):7-14.
- Artero-Morales M, González-Rodríguez S, Ferrer-Montiel A. TRP Channels as Potential Targets for Sex-Related Differences in Migraine Pain. *Front Mol Biosci*. 2018 Aug 14;5:73
- Averitt DL, Eidson LN, Doyle HH, Murphy AZ. Neuronal and glial factors contributing to sex differences in opioid modulation of pain. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan;44(1):155-165.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003 Nov 10;163(20):2433-45.
- Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. *Horm Behav*. 2010 Jun;58(1):72-81.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333.
- Chartoff EH, Mavrikaki M. Sex Differences in Kappa Opioid Receptor Function and Their Potential Impact on Addiction. *Front Neurosci*. 2015 Dec 16;9:466.
- Chen WN, Lee CH, Lin SH, Wong CW, Sun WH, Wood JN, Chen CC. Roles of ASIC3, TRPV1, and NaV1.8 in the transition from acute to chronic pain in a mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*. 2014 Jun 23;10:40.
- Doyle HH, Murphy AZ. Sex differences in innate immunity and its impact on opioid pharmacology. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2;95(1-2):487-499.
- Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3760-72.
- Eid RS, Gobinath AR, Galea LAM. Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies. *Prog Neurobiol*. 2019 May;176:86-102.
- Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May;10(5):447-85.
- Flórez J. El dolor: sistemas de proyección y de modulación de la sensibilidad dolorosa. En: *El tratamiento farmacológico del dolor*. Director: J Flórez. Ars Médica. (2007).
- García-Porrero J y Hurlé J (Eds.). *Neuroanatomía Humana*. Ed. Panamericana, 2015.

Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM, Sandor K, Vastani N, Maurer M, Cuhadar U, Sensi S, Nomura Y, Menezes J, Baharpour A, Brieskorn L, Sandström A, Tour J, Kadetoff D, Haglund L, Kosek E, Bevan S, Svensson CI, Andersson DA. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest*. 2021 Jul 1;131(13):e144201.

Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2013;29:355-84.

Klinge I. Gender perspectives in European research. *Pharmacol Res*. 2008;58(3–4):183–9.

Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioral sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies. *Brain Res Bull*. 2005 Aug 15;66(3):179-88.

Lee CW, Ho IK. Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors. *Mol Pain*. 2013 Sep 8;9:45.

Lenert ME, Avona A, Garner KM, Barron LR, Burton MD. Sensory Neurons, Neuroimmunity, and Pain Modulation by Sex Hormones. *Endocrinology*. 2021 Aug 1;162(8):bqab109.

Loyd DR, Morgan MM, Murphy AZ. Morphine preferentially activates the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the male rat: a potential mechanism for sex differences in antinociception. *Neuroscience*. 2007 Jun 29;147(2):456-68.

Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp Neurol*. 2014 Sep;259:57-63.

Mehta PK, Wei J, Shufelt C, Quesada O, Shaw L, Bairey Merz CN. Gender-Related Differences in Chest Pain Syndromes in the Frontiers in CV Medicine Special Issue: Sex & Gender in CV Medicine. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 17;8:744788.

Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Dec;13(12):859-66.

Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat Rev Neurosci*. 2020 Jul;21(7):353-365.

Nasser SA, Afify EA. Sex differences in pain and opioid mediated antinociception: Modulatory role of gonadal hormones. *Life Sci*. 2019 Nov 15;237:116926.

Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J Neuroinflammation*. 2016 Apr 29;13(1):96.

Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017 Dec;29(4):407-418.

Peckham EM, Traynor JR. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Mar;316(3):1195-201.

Pieretti S, Di Giannuario A, Di Giovannandrea R, Marzoli F, Piccaro G, Minosi P, Aloisi AM. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita*. 2016 Apr-Jun;52(2):184-9.

Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol*. 2017 Jan;38(1):5-19.

Quan L, Zhang Y, Crielard BJ, Dusad A, Lele SM, Rijcken CJF, Metselaar JM, Kostková H, Etrych T, Ulbrich K, Kiessling F, Mikuls TR, Hennink WE, Storm G, Lammers T, Wang D. Nanomedicines for inflammatory arthritis: head-to-head comparison of glucocorticoid-containing polymers, micelles, and liposomes. *ACS Nano*. 2014 Jan 28;8(1):458-466.

Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave Men" and "Emotional Women": A Theory-Guided Literature Review on Gender Bias in Health Care and Gendered Norms towards Patients with Chronic Pain. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 25;2018:6358624.

Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep;13(9):769-81. doi: 10.1016/j.joca.2005.04.014. PMID: 15978850.

Vacca V, Marinelli S, Pieroni L, Urbani A, Luvisetto S, Pavone F. 17beta-estradiol counteracts neuropathic pain: a behavioural, immunohistochemical, and proteomic investigation on sex-related differences in mice. *Sci Rep*. 2016 Jan 8;6:18980.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutoría, M^a Amor Hurlé, por darme la libertad de elegir este tema y potenciar mi curiosidad por seguir investigando.

A mis padres por hacer posible que cumpla mis sueños y por estar ahí cuando los necesito.

A mis amigos por ser el apoyo durante estos años y hacer esta experiencia mucho más amena y divertida.

A Laura, mi compañera de piso durante toda la carrera, que me llevaré como parte fundamental de mi vida y apoyo en los malos y buenos momentos.