



# Año Global Contra el Dolor en las Mujeres

## mujeres verdaderas, dolor verdadero

### Diferencias de Dolor Relacionadas con el Sexo: Hallazgos Científicos Básicos

#### ¿Por qué es importante estudiar las diferencias relacionadas con el sexo en animales de laboratorio (ratas y ratones)?

1. Usar animales de laboratorio permite implementar técnicas experimentales mucho más poderosas a fin de abordar el problema (p. ej., manipulación genética, registro electrofisiológico, administración de un fármaco experimental), lo que lleva al descubrimiento de mecanismos subyacentes.
2. Es poco probable que los animales desempeñen papeles estereotipados relacionados con el género, y de este modo, es probable que las diferencias observadas tengan un origen “biológico” más que “sociocultural”.

#### ¿Se estudian comúnmente animales de laboratorio de ambos sexos?

NO. Una encuesta reciente acerca de trabajos de investigación publicados en Pain reveló que el 79% de la totalidad de los estudios empleó solo machos, el 8% solo hembras y solo el 4% fue explícitamente diseñado para evaluar las diferencias relacionadas con el sexo, en el caso de que existieran. Observe que esto se contrapone con la situación de los seres humanos, en la cual, en la actualidad, se estudian generalmente ambos sexos.

#### ¿Qué hallazgos en esta área han logrado consenso?

1. Los roedores macho son generalmente más sensibles que las hembras a la analgesia mediada con opioides, tanto de fármacos opiáceos como de liberación endógena (es decir, analgesia inducida por estrés); estos efectos son mayores cuando se usan opiáceos de menor eficacia (p. ej., morfina).
2. Por lo general, las hormonas esteroideas afectan claramente en gran medida la sensibilidad al dolor en los roedores (estrógeno, progesterona y testosterona), aunque la dirección del efecto es variable.
3. Es probable que se encuentren diferencias de dolor/analgesia relacionadas con el sexo dentro de la vía moduladora descendiente del dolor (materia gris periaqueductal → médula rostroventral → médula espinal).
4. Aparentemente, existen mecanismos analgésicos específicos para cada sexo, que involucran factores neuroquímicos y genéticos, al menos, parcialmente divergentes. Estos factores pueden estar relacionados con el fenómeno de analgesia inducida por el embarazo.
5. Las diferencias relacionadas con el sexo interactúan en forma importante con los antecedentes genéticos.

#### ¿Qué hallazgos siguen siendo controvertidos?

1. Un hallazgo controvertido es si los roedores macho y hembra difieren significativamente en lo que respecta a su sensibilidad a los estímulos nocivos. Aparentemente, la respuesta depende en gran medida de la prueba utilizada y de los antecedentes genéticos de la población estudiada.
2. Otro hallazgo controvertido es si la sensibilidad al dolor/analgesia difiere a lo largo del ciclo estrual (el equivalente al ciclo menstrual para los roedores). Los estudios realizados han informado tales diferencias, pero las direcciones de los efectos son contradictorias.

#### ¿Qué genes/proteínas han estado implicados en las diferencias del dolor/analgesia relacionadas con el sexo?

1. Receptores de estrógeno
2. Receptores opioides Mu/Kappa/Delta (MOR, KOR, DOR)
3. Receptores GABA-A
4. Receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)
5. Receptor melanocortina-1 (MC1R)
6. Receptor Orfanina FQ/Nociceptina (OFQ/N)
7. Proteína cinasa A/C
8. Canales de potasio de rectificación interna acoplados a proteína G (GIRK2)
9. Canal iónico sensible al ácido (ASIC)
10. Receptor alfa 2 adrenérgico

#### ¿Qué nuevos desarrollos interesantes han tenido lugar recientemente?

1. Interacción del contexto sexual y social en los ratones.
2. Es posible que las diferencias relacionadas con el sexo sean producidas directamente por los genes ligados a los cromosomas sexuales (X e Y), más que por las hormonas gonadales.

3. Existen diferencias sexuales relacionadas con la picazón y el dolor.
4. Las diferencias de dolor/analgesia relacionadas con el sexo ya están presentes desde el momento del parto.
5. Existen diferencias relacionadas con el sexo en lo que respecta a la tolerancia y la dependencia de la morfina.
6. Existen diferencias relacionadas con el sexo en lo que respecta a los mecanismos de inflamación.

**¿Qué diferencias existen entre las diferencias relacionadas con el sexo en los roedores y los seres humanos?**

1. No es claro si los opioides son más efectivos en los hombres que en las mujeres. Existen informes a favor de ambos puntos de vista. Por el contrario, la bibliografía basada en el estudio de animales respalda enfáticamente la teoría de que la eficacia de los opioides es mayor en los machos.
2. Las diferencias entre las mujeres y las diferentes especies de roedores en lo que respecta a las variaciones cronológicas y hormonales durante el desarrollo fetal, la pubertad, el ciclo ovárico y su progresión durante la senescencia reproductiva son consideraciones importantes a la hora de traducir los hallazgos de las investigaciones entre los roedores hembra y las mujeres.

Copyright International Association for the Study of Pain, September 2007.