

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**EL DOLOR: UN PROBLEMA DE SEXO Y DE
GÉNERO**

DISCURSO DEL

EXCMO. SR. D. ANTONIO RODRÍGUEZ ARTALEJO

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 14 DE NOVIMEBRE DE 2019
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA

EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL



Madrid, 2019

Depósito legal: M-35775-2019
ISBN: 978-84-949499-7-5

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	1
2. EL DOLOR: UN PROBLEMA DE SEXO Y DE GÉNERO.....	5
2.1. El dolor: definición, clasificación y mecanismos.....	5
2.2. Neurobiología del dolor.....	6
2.2.1. <i>Transducción.....</i>	6
2.2.2. <i>Transmisión.....</i>	6
2.2.3. <i>Modulación.....</i>	9
2.2.4. <i>Percepción.....</i>	10
2.3. Fisiopatología del dolor crónico.....	10
2.4. El sexo y el género.....	11
2.5. El dolor es “cosa de mujeres”	12
2.6. ¿Son las mujeres más sensibles al dolor?.....	13
2.6.1. <i>El laboratorio del dolor.....</i>	14
2.7. Los orígenes de las diferencias.....	17
2.8. Diferencias cuantitativas y cualitativas.....	17
2.8.1. <i>Diferencias en la respuesta a los fármacos analgésicos.....</i>	19
2.9. Las diferencias, ¿son una cuestión de hormonas?	20
2.10. Las diferencias son también cosa del sistema inmune.....	24
2.11. En el dolor los genes también cuentan.....	26
2.12. El ambiente siempre juega.....	28
2.13. Consideraciones finales.....	32
2.14. Referencias.....	34
3. CONTESTACIÓN DE LA EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL.....	55
3.1. La trayectoria vital del Dr. Antonio Rodríguez Artalejo.....	57
3.2. La trayectoria científica y docente del Dr. Antonio Rodríguez Artalejo.....	59
3.3. Comentarios al discurso de ingreso.....	67
3.4. Consideración final.....	71

1. AGRADECIMIENTOS

Excmo Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,
Queridos compañeros y amigos,
Señoras y señores:

Permítanme que inicie este discurso hablando de personas, y que lo haga recordando el título de una canción de Amaral: “Sin ti no soy nada”. En realidad cada persona depende de muchas otras, por lo que en justicia debería decirse “sin vosotros no soy, no sería nada”. Conforme uno envejece va tomando conciencia de que en la existencia siempre es más determinante el “todos para uno”, que su recíproco. Creo sinceramente que estoy en números rojos con la vida y con vosotros. Los que estáis hoy aquí y los que están presentes en mi recuerdo. Los que me han precedido, los que me han enseñado, y sobre todo, aquellos de los que sigo aprendiendo a entender que una vida buena consiste en dar sin esperar recibir. Porque además casi todo lo que hemos recibido ha sido gratis.

Justicia y cortesía obligan a expresar mi agradecimiento en primer lugar a los Excmos. Sres. Académicos de esta Corporación que hace ya cerca de un año me eligieron como Académico de Número, para una plaza de Ciencias Afines a la Farmacia correspondiente a la medalla nº 7, y entre ellos, a los profesores D. Juan Tamargo Menéndez, D. Ángel M^a Villar del Fresno y Dña. M^a Teresa Miras Portugal que avalaron mi solicitud de ingreso y hoy me acompañan en este estrado. Si se me acepta la reiteración, es un ejemplo más del “todos para uno” del que me siento profundamente agradecido.

La tradición establece hacer una glosa de la personalidad y obra del Académico al que se sucede en la Medalla. Es para mí un honor y una gran responsabilidad tomar el relevo del Excmo. Sr. D. Perfecto García de Jalón y Hueto. Nacido en Viana (Navarra) el 12 de enero de 1915, el profesor García de Jalón falleció en Madrid el 3 de abril de 2014 después de una larga vida profesional dedicada a la Farmacología y a la Universidad. Discípulo de primera hora de D. Benigno Lorenzo Velázquez, le sucedió tras su jubilación en la cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid en el año 1971. Don Perfecto leyó su discurso de ingreso de

Académico de Número titulado: "Farmacología clínica secuencial en sus aspectos cinético, farmacodinámico y terapéutico" en sesión celebrada el 11 de junio de 1981. El día 28 de abril de 1988 la Junta de Gobierno de esta Real Academia le designó para pronunciar el discurso de la solemne Sesión Inaugural del Curso Académico, que fue leído el 19 de enero de 1989, con el título "Bases Experimentales en la Farmacología y Terapéutica del Dolor", durante el que señala que "el dolor como signo patológico o respuesta afectiva es tan antiguo como la existencia del hombre; por ello es un tema que en el transcurso de los siglos ha estado y está de actualidad permanente". Cuánta razón tenía y que feliz coincidencia pues mi discurso de ingreso versará también sobre el dolor.

D. Perfecto obtuvo amplísimo reconocimiento por la formulación junto con D. José M^a Bayo del líquido nutritivo conocido como Ringer hipocálcico o solución de Jalón para el estudio de la contractilidad de preparaciones aisladas del útero de la rata o del cobaya. La reducción de la concentración de cloruro cálcico en la solución extracelular abolía las contracciones espontáneas del útero posibilitando el registro de los efectos de fármacos añadidos al baño. Esta circunstancia propició el desarrollo de un bioensayo para la determinación de adrenalina basado en sus efectos relajantes de la contractilidad uterina. Se trata de otro curioso vínculo con mi predecesor ya que buena parte de mi vida científica ha transcurrido determinando la adrenalina liberada por las células cromafines de la glándula adrenal y estudiando los mecanismos de dicha liberación. El profesor García de Jalón fue un hombre trabajador e impecablemente honesto, virtud ésta la de la honestidad que como pocas adorna a las buenas personas y a los buenos investigadores.

Es común que entre los amigos se exprese la felicitación mediante un abrazo. Los amigos no se dan simplemente la mano al tiempo que separan los cuerpos. En el abrazo se aproximan los cuerpos, los brazos se entrelazan y mutuamente se cuidan las espaldas. Hoy me gustaría abrazar a un amigo que lamentablemente no puede estar físicamente aquí pero que hizo todo lo que honestamente pudo para que hoy yo sí lo esté. Me refiero al Excmo. Sr. D. Jesús Pintor Just, anterior Secretario General de esta Real Academia, que me alentó con afectuoso encarecimiento a que presentara la solicitud a la vacante que hoy me dispongo a ocupar. En un mundo donde es cada vez más fácil quedarse sin aliento, el profesor Jesús Pintor, "Suso" para casi todos, fue un ejemplo de prodigalidad en el aliento a los demás, aun en las circunstancias personales más penosas. Suso amaba la vida, quiso a todos y a todo, y uno de sus especiales afectos era sin duda esta Academia. Por eso estoy convencido de que mi afecto por él irá indisolublemente unido a ella.

He sido afortunado en maestros, pues han sido muchos y muy buenos. El primer laboratorio por el que anduve fue el mi padre, Maximiano Rodríguez López, pero el primero en el que me ocupé, fue el de la profesora M^a Teresa Miras Portugal, allá por el

verano de 1978 y recién acabado el primer curso de la licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Después, un congreso estudiantil me permitió entrar en contacto con el Departamento de Farmacología y Terapéutica, donde realicé primero la tesina y luego el doctorado bajo la dirección de los profesores D. Pedro Sánchez García, D. Antonio García García y Dña. Carmen Montiel López. “Todos para uno”, de nuevo. Porque de cada uno de ellos aprendí algo distinto y aún hoy siguen siendo referentes personales y profesionales para mí. Si en el laboratorio de M^a Teresa conocí a la dopamina- β -hidroxilasa, D. Pedro, Antonio y Carmen me presentaron a la célula cromafín. Una célula de nombre pintón, que ha pintado mucho y sigue pintando en mi vida científica. Tratando de descubrir algunos de sus secretos conocí a los profesores Javier García Sancho y Ana Sánchez García en Valladolid, a Emilio Carbone en Turín y a Erwin Neher en Gotinga, que me permitieron obtener una formación de la que me siento orgulloso y de cuyas rentas todavía vivo.

Si he sido afortunado en maestros, no lo he sido menos en colaboradores. Algunos fueron inicialmente discípulos pero bien pronto se convirtieron en condiscípulos, porque todos aprendíamos juntos. Unos de otros algunas cosas, y algunas otras, posiblemente las más importantes, entre todos. De algunos de ellos, como M^a Victoria Barahona, Luis Alcides Olivos y Juan Antonio Gilabert, llevo muchos años aprendiendo; de otros, como Marina Arribas, Sergio Gascón, Esperanza Jiménez, Jesús Sánchez-Nogueiro, Diego Bustillo, Yolanda Gutiérrez, Gema Montalvo, Ricardo Scott, Teresa Vega, Guido Ulate, Maite de la Fuente y Gracia Uceda, permanece el recuerdo de lo aprendido y la esperanza de encontrar nuevas oportunidades para volver a aprender juntos. A todos os doy las gracias porque de todos aprendí y porque con todos me ilusioné.

Hace ya casi veinte años que estoy en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid en la que, casualidades del destino, me reencontré con la profesora M^a Teresa Miras Portugal, que volvió a ocuparme en algunos asuntos de su laboratorio a la vez que ella se ocupaba y ocupa muy bien de mí. Hoy tendrán buena prueba de ello. A estas alturas de mi vida, considero a la Facultad de Veterinaria como mi Facultad y a esta Academia como mi Academia. Me encuentro a gusto en la una y en la otra y me siento realmente dichoso porque aunque no soy veterinario ni farmacéutico, considero a ambas como mi tierra. Si mi tierra es la Facultad de Veterinaria, mi casa es la Unidad de Farmacología, con cuyos miembros el roce hizo el cariño y ahora el cariño disculpa cualquier roce. Y espero que siga siendo así por mucho tiempo.

Nunca he estado solo. De hecho, nací acompañado por mis dos hermanos, M^a Cristina y Fernando, que siguen cerca de mí. Ninguno de nosotros hubiéramos sido lo que somos si Magdalena Artalejo Pedrad y Maximiano Rodríguez López, nuestros padres, no hubieran sido como fueron y hecho lo que hicieron, logrando que hiciéramos

unas cosas y dificultando que hiciéramos otras, siempre anteponiendo nuestro bien a su comodidad. Aunque soy profesor, mi fe en la capacidad de la educación se sustenta en ellos. Y hablando de mi educación, es obligado hablar de mi tía Pili. Profesora como mis padres, segunda madre o primera tía, y la única de los tres que hoy está aquí. De nuevo, tres, menudos tres, para cada uno.

Pero hay otros tres conmigo que completan mi fortuna: M^a Esther, Martín y Nicolás. M^a Esther, una mujer que a cualquiera le merecería la pena tener al lado, pero que a mí solo me ha dado alegrías. Martín y Nicolás, mis dos hijos, son dos buenos mozos buenos. Los tres han entendido o al menos disculpado las muchas veces que he estado junto a ellos sin estar con ellos. Aunque en modo alguno pueda servir de compensación, os diré que frecuentemente estoy con vosotros cuando no estoy junto a vosotros. Muchas gracias por hacerme la vida tan fácil y, sobre todo, por haberme hecho mejor.

Y cerca siempre, bastantes amigos que terminan de dar plenitud a la vida. Perdonad que nos os mencione uno a uno porque no quiero olvidarme de ninguno.

En su discurso de contestación la profesora M^a Teresa Miras Portugal se refiere a mí como si fuera un canto rodado, tomando para la ocasión las palabras de Juan Goytisolo. Me gustaría finalizar esta parte del mío utilizando esa misma metáfora y, al igual que lo empecé, reproduciendo el texto de una canción, en este caso de Bob Dylan:

“How does it feel?
How does it feel to be on your own
With no direction home
Like a complete unknown
Like a rolling stone.”

No se si el tiempo y los avatares de la vida han conseguido limar mis aristas, pero siento que hoy he alcanzado una ribera.

Paso ya a exponer el tema de este discurso.

2. EL DOLOR: UN PROBLEMA DE SEXO Y DE GÉNERO

2.1. El dolor: definición, clasificación y mecanismos

A pesar de ser una experiencia universal, definir el dolor es difícil. La definición más aceptada actualmente es la de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) según la cual “el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. El dolor es siempre subjetivo y dotado de connotaciones desagradables por lo que no cabe reducirlo a la mayor la actividad de las fibras sensitivas nociceptivas, al igual que no requiere de la existencia de una lesión tisular aunque el paciente lo relacione con un daño localizado en una región corporal.

El dolor constituye una señal de alarma generada en un territorio corporal cualquiera que se transmite por un sistema aferente, normalmente inactivo, hasta distintas áreas corticales del sistema nervioso central, en las que se percibe como amenaza a la integridad del organismo, obligando a adoptar una conducta que evite un mayor daño. La complejidad del proceso doloroso ha propiciado el empleo de diferentes criterios para clasificarlo: i) duración: agudo y crónico; ii) causa: nociceptivo y neuropático; iii) localización: somático y visceral.

El dolor agudo aparece generalmente como consecuencia de un daño tisular y se desarrolla con un curso temporal limitado y relacionado con el proceso de reparación de la lesión causal (Arribas-Blázquez, 2017). El dolor crónico se caracteriza por su larga duración que puede prolongarse tras la resolución del daño que lo originó, perdiendo así su sentido protector. En la clínica se considera dolor crónico al que aparece cada día o la gran mayoría de los días en los últimos 6 meses, o el que persiste al menos 3 meses después de la duración normal del proceso causal (Tsay et al., 2015; Dahlhamer et al., 2018; IASP, 2011 y 2019).

El dolor nociceptivo, también denominado normal o fisiológico, cursa típicamente de forma aguda en relación con una lesión somática o visceral que no afecte al tejido nervioso y que produce la activación de los nociceptores. Por el contrario, el dolor neuropático tendría su origen en una alteración primaria de las vías nerviosas responsables de la sensación dolorosa a nivel central y/o periférico. El dolor neuropático

se asocia o contribuye a la mayoría de los cuadros de dolor crónico.

El dolor somático suele referirse a la piel, el músculo, los ligamentos, las articulaciones o los huesos. Se caracteriza por estar bien localizado y circunscrito a la zona dañada. Por su parte, el dolor visceral se refiere a los órganos internos y se caracteriza por una pobre localización que frecuentemente abarca territorios distantes del órgano lesionado (dolor referido) y, además, suele acompañarse de reacciones vegetativas (IASP, 2011).

2.2. Neurobiología del dolor

El dolor es el resultado de cuatro procesos neurofisiológicos que acontecen de forma secuencial: i) la transducción, que comporta la activación de las terminaciones nerviosas periféricas (nociceptores) de las neuronas nociceptivas primarias por un estímulo nocivo (mecánico, térmico o químico), con la consiguiente generación de potenciales de acción; ii) la transmisión, en la que los potenciales de acción se propagan por las fibras nerviosas a través del soma hasta las terminaciones centrales de las neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal, donde establecen sinapsis con la segunda neurona de la vía nociceptiva; iii) la modulación, por la que la transmisión es modificada a distintos niveles, incluyendo la médula espinal y el tronco del encéfalo, y iv) la percepción, que es el proceso final por el que se crea la experiencia dolorosa.

2.2.1. Transducción

Los nociceptores son terminaciones periféricas de neuronas pseudobipolares que tienen el soma en los ganglios espinales (“dorsal root ganglia”; DRG) o en el ganglio del trigémino. Presentan tres propiedades básicas: un alto umbral de activación, la capacidad de codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo y una falta de actividad espontánea en ausencia de estimulación. La activación de los nociceptores puede realizarse directamente (estímulos mecánicos o térmicos), pero frecuentemente requiere de mediadores químicos endógenos liberados como consecuencia de la lesión tisular y de la reacción inflamatoria que desencadena (ATP, H⁺, K⁺, bradiquinina (BC), histamina, serotonina (5-HT), prostaglandinas (PGs), leucotrienos, etc.). La transducción implica la detección del estímulo nocivo y su conversión en una señal eléctrica (despolarización de la membrana) en la terminación nerviosa de la neurona nociceptiva. En este proceso resulta esencial la participación de muy diferentes canales iónicos (canales TRP, KCNK, ASIC, receptores purinérgicos ionotrópicos como los P2X, etc.) sensibles a temperatura, presión o mediadores celulares (Arribas-Blázquez, 2017).

2.2.2. Transmisión

Clásicamente, las neuronas sensitivas se han clasificado atendiendo a la velocidad

de conducción de sus fibras (relacionada con el diámetro del axón y su mielinización) y al diámetro de sus somas. La mayoría de las neuronas nociceptivas poseen axones de pequeño diámetro amielínicos (fibras C; velocidad de conducción de 0,4-1,4 m/s) o mielinizados (fibras A β y A δ ; velocidad de conducción de 5-30 m/s). Las fibras A δ y C median respectivamente los denominados “primer” y “segundo” dolor, siendo el primero rápido y bien localizado y el segundo retardado y difuso. Por su parte, las fibras A β participarían en la transmisión nociceptiva en condiciones patológicas.

Las fibras nociceptivas se han clasificado también en razón del tipo de estímulo al que responden: mecánico (M), calor (H) y frío (C). Las fibras que responden a estímulos mecánicos y térmicos (nociceptores polimodales) son fundamentalmente del tipo C, denominándose C-MH cuando responden al estímulo mecánico y al calor, C-MC si responden al estímulo mecánico y al frío, y C-MHC cuando responden a los tres tipos de estímulo. Las fibras A δ son predominantemente sensibles al calor (A-H), a estímulos mecánicos (A-M) o a ambos estímulos (A-MH). La participación de cada tipo de fibra en la percepción del dolor implica una cierta especialización de los sistemas de transducción a nivel molecular así como un patrón de conectividad específico de las neuronas periféricas con las centrales (Arribas-Blázquez, 2017).

Los axones centrales de las neuronas sensitivas nociceptivas terminan en las láminas I, II y V del asta dorsal de la médula espinal. Las fibras A δ acceden fundamentalmente a las láminas I y V, mientras que las fibras de tipo C lo hacen casi exclusivamente a la lámina II. Por tanto, la lámina II (sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores con fibras amielínicas (Basbaum et al., 2009).

Desde un punto de vista neuroquímico las neuronas nociceptivas son también una población heterogénea, por cuanto que emplean el glutamato y diversos neuropéptidos (sustancia P, SP, y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRP) como neurotransmisores. Ambos péptidos no solo se liberan por las terminaciones nerviosas centrales participando por ello en la transmisión sináptica entre las neuronas nociceptivas primarias y secundarias, sino también desde las terminaciones nerviosas periféricas, siendo responsables del fenómeno de la inflamación neurogénica que contribuye al fenómeno de sensibilización periférica a los estímulos nocivos (véase más adelante). Las fibras C peptidérgicas expresan mayoritariamente los canales iónicos polimodales TRPV1 (sensibles al calor y a la capsaicina), mientras que las no peptidérgicas (glutamatérgicas) pueden identificarse mediante marcaje con la lectina IB4 (Julius y McCleskey, 2006).

Una vez que las señales térmicas, mecánicas y químicas son detectadas por el terminal aferente primario se activan distintos canales dependientes de voltaje como los de Na⁺ (Nav) y de K⁺, fundamentales para la generación de potenciales de acción que se

transmiten hasta el asta dorsal de la médula espinal. A este nivel, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (Cav) juegan un papel clave mediando la liberación exocitósica del neurotransmisor en la primera sinapsis de la vía nociceptiva. En las neuronas sensitivas se expresan diversos subtipos de canales Nav, tanto sensibles (Nav 1.1, 1.6 y 1.7) como resistentes (Nav 1.8 y 1.9) a tetrodotoxina. Estudios en ratones KO para los canales Nav 1.7 y Nav 1.8 sugieren que juegan un papel clave en la hipersensibilidad mecánica y térmica de los procesos inflamatorios, y en las respuestas agudas a los estímulos mecánicos nocivos (Nassar et al., 2004). El canal Nav 1.7 está presente en el soma, en los axones y en las terminaciones de las neuronas nociceptivas, tanto peptidérgicas como no peptidérgicas, siendo responsable de una corriente de umbral bajo, con rápida activación e inactivación, que dota al canal de la capacidad de generar potenciales de acción en respuesta a pequeñas despolarizaciones. El canal Nav 1.8 tiene un umbral de activación más alto que el Nav 1.7 y media una corriente lentamente inactivante, lo que favorece la descarga repetitiva de potenciales de acción en respuesta a despolarizaciones sostenidas. El canal Nav 1.9 se expresa selectivamente en las fibras C, se activa a potenciales cercanos al de la membrana en reposo y presenta una cinética lenta, por lo que es capaz de producir una corriente de Na^+ persistente que amplifica la respuesta de los nociceptores a estímulos despolarizantes subumbrales (Benarroch et al., 2016; Arribas-Blázquez, 2017).

Los canales Cav expresados en los nociceptores son del tipo N, P/Q y T (de Vries et al., 2009; Zamponi et al., 2009). Los canales de tipo N están localizados en las terminaciones nerviosas y desencadenan la liberación de glutamato, SP y CGRP, tanto en las terminaciones centrales como periféricas de las neuronas nociceptivas.

Por otra parte, los nociceptores expresan diferentes tipos de canales de K^+ . Estos incluyen varios tipos de canales dependientes de voltaje, los canales de K^+ con doble poro, los de K^+ activados por Ca^{2+} , los de K^+ activados por Na^+ y, en menor medida, los de K^+ rectificadores de entrada. Los canales de K^+ controlan la excitabilidad de los nociceptores regulando el potencial de membrana en reposo, el umbral, la forma y frecuencia de los potenciales de acción así como la liberación del neurotransmisor (Tsantoulas y McMahan, 2014).

La transmisión sináptica en la médula espinal está regulada por células gliales e interneuronas locales así como por las proyecciones que descienden desde el tronco del encéfalo. Estas proyecciones son fundamentalmente inhibitorias y se sirven de neurotransmisores como los péptidos opioides (dinorfina, especialmente) la noradrenalina (NA) y la 5-HT, que actúan tanto a nivel presináptico (neurona nociceptiva primaria) como postsináptico (neurona nociceptiva secundaria). Otras sustancias con carácter inhibitorio serían la glicina y el ácido γ -aminobutírico (GABA), que fundamentalmente provienen de interneuronas locales. Los principales neuromoduladores excitadores son el óxido nítrico y el ATP (Griffin y Clifford, 2012;

Fields, 2004; Stein, 2019).

La mayor parte de la información nociceptiva se transmite a centros supraespinales por vías cruzadas ascendentes, que constituyen los tractos espinotalámico, espinoreticular o espinobulbar, espinomesencefálico y espinohipotalámico. La principal vía ascendente es la vía espinotalámica. Se origina en neuronas meduloespinales y comprende dos fascículos: i) ventral y cruzado, formado por fibras de neuronas con somas en las láminas V y VII que transmiten información sobre tacto grueso y presión; y ii) lateral, en el que predominan axones de las neuronas de la lámina I encargadas de transmitir información sobre tacto grueso, dolor y temperatura (Apkarian y Hodge, 1989).

El tálamo está constituido por diversos núcleos agrupados en dos regiones, medial y lateral, con funciones diferenciadas en el procesamiento de la información y en sus conexiones con las demás estructuras del sistema nociceptivo (Albe-Fessard et al., 1985). La región medial incluye los núcleos mediales e intralaminares y se relaciona con la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, la circunvolución del cíngulo y la corteza prefrontal. La región lateral comprende los núcleos ventrales posterolateral y posteromedial que se proyectan hacia la corteza parietal somatosensorial, siendo esta la responsable de la localización precisa del dolor (Sherman, Luo y Dostrovsky, 1997).

2.2.3. Modulación

La transmisión nociceptiva se modula a todos los niveles mediante interneuronas y células gliales pertenecientes a circuitos locales, y mediante las vías eferentes descendentes –inhibidoras y excitadoras– que actúan en las astas dorsales de la médula espinal. Estas vías proyectan a la sustancia gris periacueductal y, posteriormente, a la médula rostral ventromedial, desde la que parten axones hasta el asta dorsal de la médula espinal. En la médula rostral ventromedial se encuentran tres tipos de neuronas: células OFF, células ON y células neutrales. Las dos primeras se activan o inhiben mutuamente por impulsos que provienen de la sustancia gris periacueductal y emiten proyecciones descendentes que terminan en el asta dorsal de la médula espinal. Las células ON ejercen una acción permisiva o facilitadora de la transmisión nociceptiva, mientras que las células OFF desempeñarían el papel opuesto. Las células neutrales no estarían en principio relacionadas con la modulación del dolor agudo, habiéndose propuesto que actuarían como células de reserva que se convertirían en células ON u OFF durante el desarrollo del dolor crónico. Las neuronas de la sustancia gris periacueductal liberan glutamato que activa las células OFF. Además, algunas células OFF contienen 5-HT que tras su liberación activaría otras células OFF que, a su vez, inhibirían a las células ON. Por otra parte, la gran mayoría de las células ON contienen GABA que actuando sobre las células OFF produce un efecto neto facilitador de la transmisión nociceptiva. La actividad de las células ON también se regula por sustancias con carácter inhibitorio como los péptidos opioides (encefalinas, fundamentalmente)

procedentes de neuronas intrínsecas a la médula rostral ventromedial así como por la NA procedente de células extrínsecas con efectos facilitador o inhibidor en función de estimular, respectivamente, receptores $\alpha 1$ o $\alpha 2$ adrenérgicos (Fields, Basbaum y Heinricher, 2006; Arribas-Blázquez, 2017).

2.2.4. *Percepción*

Existen dos circuitos neurales implicados en el procesamiento del dolor a nivel cerebral (“the pain matrix”) y, en última instancia, en la percepción del mismo (Tracey, 2008). El primero de ellos, denominado lateral, serviría a una función estrictamente sensorial y discriminativa abarcando estructuras como la corteza somatosensorial primaria y secundaria, los ganglios basales y el núcleo ventral posterolateral del tálamo; el segundo de ellos, conocido como medial, se encargaría de procesar los componentes afectivos y cognitivos del dolor, y comprendería el núcleo dorsomedial del tálamo, la corteza prefrontal dorsolateral, la ínsula, la corteza del cíngulo anterior y el cerebelo (Apkarian et al., 2005; Wager et al., 2013).

2.3. **Fisiopatología del dolor crónico**

El dolor crónico se asocia a modificaciones de los distintos procesos o fases del dolor con la aparición de fenómenos de sensibilización periférica y central, que determinan la disminución del umbral (la mínima intensidad de un estímulo capaz de producir dolor) y el aumento de la respuesta a los estímulos nociceptivos (hiperalgesia); así mismo, en algunos cuadros de dolor crónico de origen neuropático se percibe dolor en respuesta a estímulos normalmente no nociceptivos (alodinia) (IASP, 2011 y 2019).

La sensibilización periférica resulta de la reacción inflamatoria derivada del daño tisular que acompaña a muchos estímulos nociceptivos. Esta reacción inflamatoria puede verse amplificada por la activación de un reflejo axónico local con la consiguiente liberación por las terminaciones nerviosas cercanas de neuropéptidos como la SP y el CGRP. Estas sustancias producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y activación de mastocitos, macrófagos y células de Schwann, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y el reclutamiento de nuevas células del sistema inmune (macrófagos, neutrófilos, etc.) que tiene lugar en el área circundante a la estimulación nociceptiva. Entre las sustancias con acción proinflamatoria (“sopa inflamatoria”) se encuentran diversas PGs, la BC, el ATP, el factor de crecimiento nervioso (NGF), citoquinas como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleuquina-1 β (IL-1 β) y la interleuquina-6 (IL-6) y quimioquinas proinflamatorias como la CX1, la CX2, la CX3, la CX5 y la fractalquina. Los mediadores de la inflamación y factores de crecimiento, como el NGF, activan los nociceptores y ponen marcha una serie de mecanismos de neuroplasticidad dependientes de diversas cascadas de señalización intracelular relacionadas con proteínas quinasas (proteínas quinasas A y C, proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina, fosfoinositido 3-quinasa, quinasas

activadas por mitógenos, etc.) que provocan la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas primarias (McMahon, Bennett y Bevan, 2006). Ello conduce a la disminución del umbral de activación y al aumento de la frecuencia de disparo ante los estímulos nocivos así como a la expansión del campo receptivo por la activación de nociceptores previamente silentes (hiperalgesia secundaria) (Arribas-Blázquez, 2017; Silva et al., 2017; Khan, Khan y Kim, 2019).

La sensibilización central es el resultado de la llegada de información nociceptiva a la médula espinal. Esta circunstancia determina un aumento de la eficacia (potenciación) de la transmisión sináptica entre la primera y segunda neurona de la vía nociceptiva, en cuyo desarrollo participaría tanto el elemento presináptico como el postsináptico. A nivel presináptico cabe mencionar el aumento de la liberación de neurotransmisores (glutamato y neuropéptidos) dependiente tanto del incremento de la frecuencia de los potenciales de acción, relacionado con la disminución de la corriente de Ca^{2+} dependiente de voltaje en el soma de las neuronas nociceptivas, como del incremento de la expresión de canales activados por ligando (purinérgicos P2X3, TRPV1) con elevada permeabilidad al Ca^{2+} . A nivel postsináptico cabe se produce un aumento de la actividad y número de los receptores de glutamato de tipo NMDA y AMPA. Al igual que en la sensibilización periférica, en el elemento postsináptico se activan una serie de cascadas de señalización que, vía fosforilación de proteínas y activación de la transcripción de genes, aumentan la eficacia de la transmisión sináptica. Esas cascadas son activadas por la estimulación de receptores de membrana por transmisores liberados no solo por las terminaciones centrales de las neuronas nociceptivas primarias sino también por interneuronas y células de la glía (astroglía y microglía). En los últimos años se ha reconocido de forma creciente el papel de la neuroinflamación en la sensibilización central y la contribución a la misma de citoquinas similares a las descritas en el caso de la sensibilización periférica (Ji et al., 2018). Debe señalarse también que la sensibilización central no se circunscribe solo a la médula espinal sino que se observa también en sinapsis de los núcleos mesencefálicos y del tronco del encéfalo implicados en la modulación nocieptiva (Arribas-Blázquez, 2017).

2.4. El sexo y el género

A lo largo de ese discurso, el término “sexo” se empleará para referirse a la condición biológica de un sujeto, definida por su dotación cromosómica, aparato reproductor y caracteres sexuales secundarios; con el término “género” se hará referencia a las actitudes, sentimientos y comportamientos que una cultura determinada asocia con el sexo biológico de un sujeto. El sexo es una variable dicotómica e incluye a los hombres y a las mujeres, a los machos y a las hembras. Aunque el género es comúnmente considerado una variable dicotómica por la que los sujetos se adscriben al género masculino o al femenino, en realidad corresponde a una variable continua dadas

las diferencias existentes en el grado en que los individuos se ajustan a las normas de la masculinidad y la feminidad imperantes en cada cultura y momentos histórico y biográfico (Greenspan et al., 2007). En los estudios sobre el dolor realizados en humanos los efectos de ambas variables se entremezclan sin que en la mayoría de los casos pueda establecerse la contribución relativa de cada una de ellas. Por ello, y dado que los individuos en la mayoría de los estudios son clasificados en razón de su sexo, en este discurso utilizaremos con carácter general las categorías de esta variable.

2.5. El dolor es “cosa de mujeres”

El dolor crónico es el problema de salud más prevalente en la especie humana (Tsay et al., 2015; Kawi, 2016; Dahlhamer et al., 2018). No es ciertamente el caso de los animales, pues el dolor y las consecuencias del mismo merman su capacidad para sobrevivir en el medio natural o reducen sus aptitudes a los ojos de sus propietarios, que optan por sacrificarlos. Solo aquella minoría de animales a la que se le asigna un valor intrínseco logran asemejar su condición a la de seres humanos, es decir personas (Cortina, 2009). Las personas y los animales sintientes somos seres dolientes y, por tanto, sufrientes, porque el dolor es mucho más que la nocicepción. El dolor crónico afecta a una cuarta parte la población mundial y su incidencia aumenta conforme las personas envejecen (Breivik et al., 2006; Dahlhamer et al., 2018; García-Esquinas et al., 2019). Se asocia frecuentemente a ansiedad, depresión, aislamiento social, pérdida de ingresos y discapacidad (Smith et al., 2014). Constituye el principal determinante del número de años vividos con discapacidad en la población mayor de 50 años (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2016). Las hembras de diversas especies animales son más sensibles al dolor, y las mujeres, también por razones de género, experimentan más dolor, más frecuentemente y durante más tiempo que los hombres (Unruh 1996; Berkely 1997; García-Esquinas et al., 2019). A este respecto, algunas formas de dolor crónico como la endometriosis, la vulvodinia y la dismenorrea son de aparición exclusiva en pacientes del sexo femenino. Otras, que son comunes a hombres y mujeres, como el síndrome de fatiga crónica, la fibromialgia, la cistitis intersticial y la mialgia masticatoria crónica (“temporomandibular disorder”) se diagnostican en más del 80% de los casos en mujeres. Además, los síndromes dolorosos más frecuentes como el dolor de cabeza, incluyendo la migraña, el dolor lumbar y cervical y la gonartralgia muestran un marcado predominio femenino. Existen, por supuesto, dolores propios del varón como la prostatitis crónica, o con mayor incidencia masculina como la gota y la cefalea en racimo, pero su prevalencia es relativamente baja (Fillingim et al., 2009). El dolor, por consiguiente, es en buena medida “cosa de mujeres”.

Esta incuestionable realidad clínica y epidemiológica ha tenido, sin embargo, una escasa influencia en la comunidad científica interesada en el estudio del dolor. Es indudable a este respecto el sesgo masculino de los grupos de pacientes que han formado parte de las fases iniciales de los ensayos clínicos hasta hace poco tiempo, y el

empleo casi exclusivo de animales macho en los estudios preclínicos. Una revisión de la literatura científica sobre el dolor publicada entre los años 1996-2005 en *Pain*, la revista de referencia en la investigación sobre el dolor, así lo atestigua, ya que en el 80% de los trabajos solo se utilizaron animales macho (Beery y Zucker, 2010; Mogil y Chanda, 2005). Incluso en el año 2015, de los 71 artículos originales publicados en la misma revista, en 51 artículos solo se emplearon machos, en 6 solo hembras y en solo 3 de ellos se recurrió a machos y a hembras (Mogil, 2016). En el ámbito de la investigación preclínica la preferencia por el empleo de animales macho se basaba en la idea de que el ciclo estral introduce un factor de variabilidad en las respuestas de las hembras que obligaría a aumentar el tamaño muestral al objeto de obtener resultados estadísticamente significativos. En realidad se trata de un prejuicio infundado como han demostrado varios metaanálisis (Prendergast, Onishi y Zucker, 2014; Klein et al., 2015; Becker, Prendergast y Liang, 2016; Shansky, 2019), incluyendo uno que determinó el coeficiente de variación de las respuestas al dolor agudo térmico y crónico inflamatorio en ratones de ambos sexos, concluyendo que no había diferencias significativas entre las valoraciones realizadas en cada sexo (Mogil y Chanda, 2005). En el terreno de la investigación y medicina clínicas, obviar las posibles diferencias entre sexos supone desconocer que el factor de riesgo más importante de muchos problemas de salud, incluidos los que se manifiestan con dolor, es el sexo y el género (Regitz-Zagrosek, 2012; Feuerstein et al., 2018).

Son múltiples las consecuencias negativas de ignorar la influencia que el sexo y el género pueden tener en el dolor. En el ámbito de los estudios preclínicos en los que el sexo del animal introduce diferencias cualitativas (mecánicas) puede llevar a pasar por alto determinados fenómenos biológicos y a la generalización inadecuada de algunos hallazgos. Ello podría conducir al fracaso del desarrollo clínico de algunos medicamentos por falta de eficacia en uno de los sexos y, eventualmente, a su retirada o la aplicación de restricciones en su uso una vez comercializados por una mayor toxicidad, también en uno de los sexos.

2.6. ¿Son las mujeres más sensibles al dolor?

El predominio femenino entre los pacientes que manifiestan dolor puede obedecer a tres causas no excluyentes entre sí. En primer lugar, es posible que las mujeres sean más proclives a demandar atención médica que los hombres y a referir con más frecuencia el dolor como síntoma en las encuestas de salud; en segundo lugar, es posible que las mujeres tengan una mayor susceptibilidad a desarrollar procesos patológicos crónicos que cursen con dolor; y en tercer lugar, es posible que las mujeres sean más sensibles al dolor y/o tengan menor tolerancia al mismo (la máxima intensidad de estímulo doloroso que un individuo es capaz de soportar), lo que se traduciría en un porcentaje mayor de mujeres capaces de percibir un estímulo sensorial como doloroso y/o experimentar dolor de mayor intensidad ante los estímulos nocivos.

En los tres supuestos intervendrían, aunque en grado variable, factores de índole biológica, psicológica y social, o si se prefiere relacionados con el sexo y el género. Las diferencias entre hombres y mujeres en la sensibilidad dolorosa pueden por tanto tener un sustrato orgánico que condicionaría directa o indirectamente la sensación dolorosa y su medida, así como el efecto de los fármacos analgésicos. Este sustrato puede localizarse en los distintos niveles del sistema nervioso nociceptivo (p. ej., la neurona nociceptiva primaria, las vías ascendentes y descendentes de transmisión y modulación del dolor, la médula espinal, etc.) o depender del distinto funcionamiento de sistemas como el inmune o el reproductor (véase más adelante) que influirían de forma diferente en la percepción dolorosa en los dos sexos (Morris, Lee y Predko, 2003; Mode y Gustafsson, 2006; Berkley, Zalcman y Simon, 2006). Por otra parte, los machos de roedores adultos tienen un porcentaje de grasa corporal mayor que las hembras, situación esta que es opuesta la que se observa en la especie humana (Leshner y Collier, 1973; Greil, 2006). Esta circunstancia condiciona la distribución corporal de los fármacos muy lipofílicos y, por tanto, influye en la magnitud y duración del efecto de algunos medicamentos analgésicos. Otros procesos farmacocinéticos como la excreción y la biotransformación muestran también dimorfismo sexual condicionando una diferente eficacia y/o seguridad de los analgésicos en función del sexo de los pacientes (Due et al., 2012; South, Edwards y Smith, 2009). Y sobre dichos sustratos orgánicos actuarían los factores psicológicos y sociales ligados fundamentalmente al género para generar las diferencias en la vivencia del dolor entre hombres y mujeres.

No ha sido fácil discernir cuál o cuáles de los anteriores escenarios resulta más convincente para explicar las diferencias de sexo y de género en la prevalencia del dolor crónico. En efecto, las mujeres recurren más frecuentemente a los servicios de salud que los hombres y lo hacen tanto para dolencias que cursan con dolor como para otras en la que este síntoma no está presente (Briscoe, 1987). Así mismo, un estudio en el que se analizaron 11.000 historiales médicos evidenció que la intensidad del dolor referida por las mujeres es mayor que la de los hombres en la mayoría de cuadros de dolor crónico (Ruau et al., 2012). Sin embargo, la demostración de que las mujeres son más sensibles al dolor que los hombres, lo que podríamos considerar el núcleo de la diferencia, ha requerido de estudios realizados en el laboratorio con seres humanos.

6.1. El laboratorio del dolor

La medida de la sensibilidad dolorosa requiere poder aplicar de forma controlada (intensidad, duración, localización) un estímulo de naturaleza precisa (calor, frío, presión, etc.) capaz de generar una señal en las neuronas sensitivas evidenciable de forma objetiva (p. ej., mediante el registro de la actividad nerviosa) o subjetiva (referida por el sujeto como dolor). Aunque se han realizado numerosos estudios experimentales sobre el sistema sensitivo del hombre y, en particular, sobre las diferencias dependientes del sexo en la sensibilidad a los estímulos dolorosos, los resultados no han sido

plenamente concluyentes (Neziri et al., 2011; Kroner-Herwig, et al., 2012; Racine et al., 2012a y 2012b). Es de señalar que además de la diversidad de protocolos de estimulación utilizados en esos estudios para evaluar cada una de las modalidades sensitivas (presión, temperatura, sensibilidad química), un factor de confusión que cuestiona la validez de los resultados obtenidos es la influencia de las expectativas de género sobre el dolor, no solo en los sujetos de la experimentación sino también en los investigadores que recogen las respuestas, incluso cuando se usan medidas objetivas del dolor (véase más adelante). Se trata de un mecanismo similar al implicado en el efecto placebo, que acompaña a toda actuación clínica y que es difícil de controlar desde un punto de vista metodológico (Benedetti y Amanzio, 2013; Okusogu, y Colloca, 2019).

En general, las diferencias entre sexos son más evidentes para determinadas modalidades de dolor, como el producido por el calor y la presión, que para otras, como el dolor causado por la isquemia, cuando se evalúa la tolerancia al dolor en vez de la intensidad o el umbral del mismo, y cuando la evaluación se realiza de forma temprana en relación a la aplicación del estímulo (Filligim et al., 2009; Racine et al., 2012a). Las diferencias son pequeñas o medianas pero se observan consistentemente en el sentido de una mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor en las mujeres, que además suelen referir intensidades de dolor mayores y muestran una mayor capacidad para discriminar entre diferentes niveles de intensidad dolorosa. Estas diferencias son también observables en modelos dinámicos de dolor experimental como los de sumación temporal y modulación condicionada del dolor (MCD; también conocida como control inhibitor difuso del dolor). En humanos y en animales de experimentación la respuesta a la estimulación dolorosa repetida se caracteriza por el incremento gradual de la sensación de dolor a lo largo de la estimulación (sumación temporal) como resultado de la facilitación del procesamiento de los estímulos nociceptivos a nivel central (Woolf, 2011; Staud, 2012; Arendt-Nielsen, 2015). La sumación se ha relacionado con el fenómeno de “windup”, por el que la amplitud de los potenciales sinápticos excitadores de las neuronas nociceptivas secundarias se incrementa en respuesta a la estimulación repetida ($\leq 0,2$ Hz) de las fibras nociceptivas de tipo C (Li, Simone y Larson, 1999; Ren y Dubner, 1999). Se trata de un fenómeno mediado por receptores glutamatérgicos de tipo NMDA que adquiere mayor importancia (mayor amplitud de las respuestas en un porcentaje mayor de células) en la médula espinal de las hembras de rata que en sus congéneres del sexo opuesto (Traub y Ji, 2013). En comparación con los hombres, las mujeres sanas expuestas a la estimulación dolorosa experimental y también las que padecen cuadros de dolor crónico el masticatorio, el lumbar, el síndrome del intestino irritable o la fibromialgia, presentarían una mayor sumación temporal, lo que reflejaría una mayor sensibilización central de la vía nociceptiva (Filligim et al., 1998; Staud et al., 2001; Sarlani y Greenspan, 2002; Sarlani et al., 2004 y 2007; Zhou et al., 2011). La MCD alude un sistema de modulación endógena del dolor cuya actividad se pone de manifiesto por la atenuación del dolor en una región corporal cuando simultáneamente se aplica un

estímulo doloroso en una región distante de ella (Yarnitsky, 2010). Al parecer, involucraría a estructuras del mesencéfalo y del tronco encefálico capaces de estimular las vías inhibitorias descendentes y, en consecuencia, reducir la actividad de las neuronas nociceptivas espinales (van Wijk y Veldhuijzen, 2010). Disminuciones de la MCD se han asociado a distintos cuadros de dolor crónico como la fibromialgia (Lautenbacher y Rollman, 1994) o la mialgia masticatoria crónica (Yarnitsky et al., 2008). Los estudios sobre las diferencias entre sexos de la MCD han generado resultados dispares, pues si bien algunos muestran una menor MCD en las mujeres (Ge, Madeleine y Arendt-Nielsen, 2004; Granot et al., 2008; van Wijk y Veldhuijzen, 2010), otros no aprecian una diferencia entre sexos (France y Suchowiecki, 1999; Edwards et al., 2003). Estas discrepancias han sido atribuidas a diferencias metodológicas relacionadas con el tipo, localización, intensidad, duración y relación temporal entre los estímulos nociceptivos aplicados y la forma de medir la respuesta a los mismos, lo que plantea la necesidad de llevar a cabo estudios adicionales para tratar de elucidar la relación entre el sexo y los sistemas endógenos de analgesia (Popescu et al., 2010).

Los resultados de los estudios con técnicas de imagen cerebral (resonancia magnética estructural y funcional, tractografía, tomografía de emisión de positrones, etc.) también apuntan a diferencias anatómicas y funcionales en el procesamiento del dolor en hombres y en mujeres. En personas de ambos sexos la administración de un estímulo doloroso térmico en un brazo activa de forma equiparable una serie de áreas cerebrales como la corteza premotora, la corteza motora y somatosensorial y el vermis cerebeloso (Paulson et al., 1998). Las diferencias entre sexos incluyen la activación de la corteza prefrontal contralateral a la estimulación en los hombres e ipsilateral en las mujeres, lo que sugeriría una distinta lateralización del procesamiento del componente afectivo o emocional del dolor. Por otra parte, el cerebro de las mujeres mostraría una mayor activación de la corteza cingular ipsilateral, mientras que en el de los hombres la activación ocurriría contralateralmente en la corteza somatosensorial secundaria y en la ínsula (Derbyshire et al., 2020). Diferencias en la activación cerebral se han detectado también para la estimulación eléctrica cutánea y el dolor visceral producido por la distensión de la ampolla rectal. En el primer caso, las diferencias estribarían en una mayor activación de la corteza prefrontal medial contralateral en las mujeres y de la corteza insular ipsilateral en los hombres (Straube et al., 2009), mientras que en el modelo de dolor visceral se apreció una activación en el tálamo izquierdo y el estriado ventral solamente en los hombres, y mayor deactivación en la corteza cingular media en las mujeres (Berman et al., 2006). En conjunto, los resultados obtenidos mediante imagen cerebral sugieren que las diferencias entre sexos en la percepción del dolor experimental no radicarían en el circuito lateral encargado de la discriminación del dolor, sino en el medial, involucrado en el procesamiento de los componentes afectivos y cognitivos del dolor.

Por otra parte, en pacientes con patología dolorosa crónica también se han

observado diferencias entre sexos en los estudios de imagen cerebral. Los resultados aparecen sintetizados en una revisión reciente (Gupta et al., 2017). En concreto, se ha detectado una mayor actividad en la ínsula de pacientes varones con migraña y síndrome del intestino irritable que en las mujeres con la misma patología, las cuales presentarían mayor actividad en la corteza cingular anterior (Naliboff et al., 2003; Maleki et al., 2012a; Labus et al., 2013). Así mismo, las mujeres muestran mayor conectividad entre la corteza cingular anterior y la amígdala y el hipotálamo que los hombres con esas patologías (Liu et al., 2011a; Labus et al., 2013; Gupta et al., 2014). Se ha observado también un mayor grosor de la corteza sensorimotora primaria en mujeres afectadas de síndrome de intestino irritable que en sus controles sanas, circunstancia ésta que no se apreció en los hombres (Jiang et al., 2013). Existe también evidencia de aumento de la reactividad en los ganglios basales de pacientes con migraña, circunscribiéndose al caudado en las mujeres y al putamen en los hombres (Maleki et al., 2012b).

2.7. Los orígenes de las diferencias

¿Cuáles son las causas remotas a las que se debe la existencia de diferencias entre los sexos en los mecanismos del dolor? Dada la dificultad de investigarlas, hemos de movernos en el terreno de las hipótesis. Se han propuesto dos al respecto. Una de ellas propugna que los machos y las hembras se ven sometidos a presiones evolutivas divergentes sobre las estructuras nerviosas implicadas en la modulación del dolor, en razón del mayor riesgo de los machos de primates a padecer dolor de origen traumático y de las hembras a padecerlo de origen visceral. La otra se basa en la observación de que existe un importante solapamiento anatómico y neuroquímico en los circuitos neurales que en el mesencéfalo regulan la receptividad sexual y la analgesia en las hembras de rata (Bodnar, Commons y Pfaff, 2002; Loyd y Murphy, 2014). Es significativa a este respecto la capacidad de los agonistas opioides μ para inhibir la receptividad sexual en las hembras de ratón y de los estrógenos para estimular la liberación de péptidos opioides endógenos (Pfaus y 1987; Micevych y Sinchak, 2013). Por ello, se cree que la divergencia evolutiva en el comportamiento reproductivo entre los sexos habría condicionado la divergencia en la modulación del dolor.

2.8. Diferencias cuantitativas y cualitativas

Las diferencias en la percepción de dolor entre individuos de los dos sexos pueden ser cuantitativas o cualitativas. Las primeras serían el resultado de la combinación en grados variables de muy diversos factores comunes a ambos sexos. Las segundas serían consecuencia de un fenómeno de divergencia evolutiva por el que vías y mecanismos neurales diferentes controlan el mismo proceso biológico, en este caso el dolor (McCarthy et al., 2012). Las diferencias cuantitativas tienen escasa relevancia farmacoterapéutica por cuanto que los analgésicos suelen pautarse a demanda,

administrándose en dosis crecientes o con mayor frecuencia hasta controlar el dolor. Por el contrario, las diferencias cualitativas pueden ser particularmente relevantes de cara al desarrollo de intervenciones farmacológicas selectivas para cada sexo.

Una de esas diferencias cualitativas concierne a los receptores toll-like 4 (TLR4) de la microglía de la médula espinal y de la sustancia gris periacueductal, activables por morfina y el lipopolisacárido bacteriano (LPS) e implicados en la génesis de la hiperalgesia asociada al dolor inflamatorio y neuropático solamente en los ratones macho (Holtman y Wala, 2005; Sorge et al., 2011; Thomas et al., 2015; Eidson et al., 2017). Otra, implica la participación de receptores distintos del mesencéfalo y del tronco del encéfalo en la analgesia inducida por estrés, la analgesia mediada por receptores opioides de tipo μ y la hiperalgesia secundaria a la administración de morfina, de forma que en los machos estos procesos estarían mediadas por receptores de glutamato de tipo NMDA y en las hembras por receptores de melanocortina tipo 1. Ello es así porque los tres procesos son inhibidos por antagonistas glutamatérgicos, como el MK-801 (dizocilpina), en los machos pero no en las hembras de roedores. En estas últimas el antagonismo farmacológico o la delección del gen del receptor de melanocortina tipo 1 no suprime dichos fenómenos, sino que los hace sensibles al bloqueo por MK-801. De forma similar, la ovariectomía conlleva la aparición de sensibilidad a los antagonistas glutamatérgicos, que se revierte tras el tratamiento con estrógenos o progesterona. Por el contrario, la castración, con el consiguiente descenso de la síntesis de testosterona, carece de efecto en los machos (Mogil et al., 1993; Kavaliers y Choleris, 1997; Sternberg et al., 1999; Nemmani et al., 2004; Delany et al., 2010; Juni et al., 2010; Mogil, 2018). La interpretación más aceptada de estos resultados propugna la existencia de dos vías alternativas en la modulación del dolor: una con la participación de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, característica de los machos, y la otra con la participación de receptores de melanocortina tipo 1, normalmente operante en las hembras. Solo cuando esta vía se encuentra comprometida, posiblemente por una disminución del efecto de los estrógenos (ovariectomía, administración aguda de progesterona, estropausa), las hembras recurrirían a la vía masculina.

Otro mecanismo implicado en diferencias cualitativas en la sensibilidad dolorosa entre sexos radicaría en la distinta participación de 2 isoformas de la proteína quinasa C, de suerte que la isoforma ϵ mediaría la hiperalgesia mecánica en los machos y la isoforma δ en las hembras de ratas con neuropatía alcohólica, diabética o mediada por la activación de receptores β_2 adrenérgicos (Dina et al., 2001; Joseph y Levine, 2003). Es de señalar que los estrógenos inhiben la actividad de la proteína quinasa C ϵ a nivel de los nociceptores (Hucho et al., 2006; Dina et al., 2007). Así mismo, la hiperalgesia mecánica inducida por la administración intradérmica de adrenalina o endotelina 1 en ratas muestra dimorfismo sexual, siendo los machos más sensibles (Khasar et al., 2005; Joseph y Levine, 2012). La situación opuesta acontecería en la hiperalgesia inducida por la PGE₂ (Dina et al., 2001) y los agonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina (Li et al., 2010).

2.8.1. Diferencias en la respuesta a los fármacos analgésicos

Las diferencias más relevantes son las de índole farmacodinámica. De ellas las más investigadas se refieren a los analgésicos opioides. Así, la morfina sería más eficaz en las mujeres que en los hombres de acuerdo a los resultados de estudios clínicos y experimentales (Niesters et al., 2010), si bien los resultados no serían tan claros para otros agonistas de los receptores opioides μ y, en particular, para los agonistas mixtos de los receptores μ y κ , como el butorfanol, la pentazocina o la nalbufina (Gear et al., 1996 y 1999; Miller y Ernst, 2004; Niesters et al., 2010). Además, en las mujeres se observa una mayor incidencia de efectos adversos, en particular de náuseas y vómitos, que en los hombres tras la administración de opioides por vía intravenosa (Dahan et al., 2008). Estos hallazgos contrastan con los de la investigación preclínica en roedores en la que la mayoría de los estudios apuntan a una mayor sensibilidad de los machos a los analgésicos opioides de tipo μ (Craft, 2003; Dahan et al., 2008). Curiosamente, un estudio realizado en monos *Macaca Mulatta* evidenció también una mayor eficacia analgésica de los agonistas μ y κ en los machos, resaltando así las peculiaridades de los humanos en este terreno (Negus y Mello, 1999).

En consonancia con la mayor eficacia analgésica de los opioides en los machos de roedores de laboratorio, la expresión de receptores opioides μ en la sustancia gris periacueductal de las ratas macho es mayor que en la de las hembras, existiendo además una correlación entre dicha expresión y la analgesia inducida por morfina (Loyd, Wang y Murphy, 2008). Ello estaría relacionado con la capacidad de los agonistas de los receptores opioides μ para inhibir la actividad de las interneuronas gabérgicas, lo que resulta en un incremento de la actividad en la vía moduladora formada por la sustancia gris periaqueductal, la médula rostral ventromedial y el asta posterior de la médula espinal, con la consiguiente inhibición de la transmisión dolorosa a nivel espinal (Lau y Vaughan, 2014). Así mismo, la activación de los receptores opioides κ de la médula rostral ventral reduce el efecto antinociceptivo de los agonistas opioides μ en los machos pero lo incrementa en las hembras (Tershner, Mitchell y Fields, 2000).

Por otra parte, la analgesia producida por los agonistas opioides a nivel espinal en las hembras de rata requiere, a diferencia de lo que ocurre en los machos, de la activación simultánea de receptores μ y κ (Chakrabarti, Liu y Gintzler, 2010). Este efecto estaría mediado por receptores μ y κ heterodiméricos que presentan una elevada densidad en la médula espinal de la rata durante el proestro. Ello se debe a la capacidad de los estrógenos para inducir la heterodimerización de esos dos receptores opioides en detrimento de la formación de homodímeros κ con efecto pronociceptivo, y explicaría la mayor potencia analgésica de los agonista κ en las hembras que en los machos, incluyendo también a los la especie humana (Gear et al., 1996 y 1999; Liu et al., 2011b; Robinson, Nag y Mokha, 2016).

Así mismo, se ha propuesto que el mayor efecto analgésico de los agonistas opioides, y también de los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos (xilazina, detomidina, medetomidina, etc.) en los machos se debería a una mayor capacidad para modular la actividad de canales de K^+ con rectificación de entrada tipo GIRK2, situados en el soma y dendritas de las neuronas nociceptivas de la médula espinal (Mitrovic et al., 2003).

Las diferencias en el efecto analgésico de la morfina han sido también relacionadas con diferencias en su metabolismo, y en particular con mayores niveles circulantes en las hembras de rata de morfina-3-glucurónido, un metabolito glucuronoconjugado de la morfina con actividad agonista de los receptores TLR4 (Due et al., 2012; South, Edwards y Smith, 2009; Doyle y Murphy, 2018).

Las diferencias entre sexos en la respuesta a analgésicos no opioides son menos claras y en la gran mayoría de los casos se han observado en estudios experimentales de dolor. Butcher y Carmody (2012) encontraron que el ibuprofeno era mucho más eficaz como analgésico frente al dolor inducido por la estimulación eléctrica en los hombres que en las mujeres, si bien dicho efecto analgésico debía estar marcadamente influido por las expectativas de los participantes en el estudio dado que el modelo de dolor carecía de un componente inflamatorio. Por el contrario, Averbuch y Katzper (2000) no lograron evidenciar diferencias en el efecto analgésico de ibuprofeno entre hombres y mujeres con dolor producido por la extracción del tercer molar. Otros estudios sugieren que el efecto analgésico de los inhibidores de la colinesterasa como la neostigmina así como el de los antagonistas del receptor GABA δ puede ser mayor en las mujeres que en los hombres (Chiari, et al., 1999; Tonsfeldt et al., 2016).

2.9. Las diferencias, ¿son una cuestión de hormonas?

Resulta obvio pensar, y ya se han mencionado alguno ejemplo, que las diferencias entre hombres y mujeres en la sensibilidad dolorosa o a los fármacos analgésicos pueden deberse a la distinta dotación de hormonas sexuales. La influencia de las hormonas sexuales tiene lugar tanto durante el desarrollo (efecto organizacional) como durante la vida adulta, incluida la pubertad (efecto activacional) (Cicero et al., 2002; Krzanowska et al., 2002; Aloisi et al., 2004; Cataldo et al., 2005; LaCroix-Fralish, Tawfik y DeLeo, 2005; Borzan y Fuchs, 2006; Hagiwara et al., 2007; Waxman et al., 2010; Alvarez et al., 2018).

Buena parte de los efectos organizacionales de las hormonas sexuales tienen lugar en el periodo perinatal. En los machos se produce prenatalmente un pico plasmático de testosterona que una vez convertida en estradiol es el responsable de la masculinización cerebral (Weisz y Ward, 1980). En las hembras, sin embargo, la actividad ovárica no se modifica previamente al nacimiento por lo que los niveles intracerebrales de estradiol permanecen bajos (Amateau, et al., 2004). Estas diferencias en la secreción de esteroides

sexuales en las fases tardías de vida fetal posibilitarían algunas de las diferencias observadas en animales neonatos en la respuesta a estímulos dolorosos, como son una mayor latencia de la retirada de la cola tras la aplicación de calor en las hembras o una mayor analgesia inducida por morfina en los machos (Cicero et al., 2002; Sternberg, Smith y Scorr, 2004). También entre niños y niñas recién nacidos se han observado diferencias en la respuesta al dolor inducido por venopunción, que sería mayor en las niñas (Guinsburg et al., 2000). Estas diferencias en la respuesta al dolor estarían relacionadas con una distribución cortical más amplia de la actividad electroencefalográfica en las niñas que en los niños (Verriotis et al., 2018). Así mismo, en un metaanálisis de los trabajos publicados sobre dolor experimental en la edad pediátrica se concluye que las niñas menores de 12 años refieren mayor dolor a la estimulación mecánica fría que los niños (Boerner et al., 2014).

La acción de tipo organizacional de los esteroides sexuales tendría consecuencias a largo plazo dado que la exposición de hembras de ratón recién nacidas a testosterona determina que en la edad adulta la analgesia inducida por estrés adquiriera características masculinas dada su sensibilidad a los antagonistas del receptor glutamatérgico de tipo NMDA (Sternberg et al., 1995). Así mismo, la exposición de ratones neonatos a un estímulo inflamatorio como la carragenina determina mayor hipoalgesia a los estímulos térmicos y una respuesta hiperalgésica exagerada a los estímulos inflamatorios en las hembras adultas en comparación con los machos (LaPrairie y Murphy, 2007).

Uno de los argumentos más utilizados a favor los efectos activacionales de los esteroides sexuales es el de que la prevalencia de patologías dolorosas crónicas (migraña, fibromialgia, dolor masticatorio crónico) en la población infantil no muestra diferencias entre sexos y que la preferencia femenina de ellas empieza manifestarse solo después de la pubertad (LeResche, 1999; Lipton et al., 2001; Roth-Isigkeit et al., 2004; LeResche et al., 2005). Una situación en la que se ponen de manifiesto este tipo defectos de los esteroides sexuales es la que se da en los individuos sometidos a tratamiento hormonal durante los procesos de cambio de sexo. En un estudio en el que se incluyeron 73 individuos, el 30% de los participantes del sexo masculino que recibían tratamiento con estrógenos y antiandrógenos para hacer la transición al sexo femenino desarrollaron dolor crónico, mientras que más del 50% de los transexuales tratados con testosterona para adquirir caracteres masculinos y que previamente padecían dolor crónico experimentaron una mejoría en sus síntomas (Aloisi et al., 2007).

Por otra parte, la existencia de cambios hormonales cíclicos en las mujeres podría condicionar que las diferencias entre sexos de la sensibilidad dolorosa solo fueran evidentes en fases determinadas del ciclo menstrual. Se trata de un problema cuya solución se ha visto complicada por los muy diferentes parámetros clínicos y analíticos utilizados en el estudio del ciclo menstrual (Sherman y LeResche, 2006). Adicionalmente, el estudio preclínico de este problema se ve dificultado por la breve duración del ciclo estral en roedores (4-5 días en la rata y 5-10 días en el ratón) y por la

diferencia de los perfiles hormonales en las hembras de esos animales de experimentación y en las mujeres. El ciclo estral en los roedores se caracteriza por elevados niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona durante el proestro (fase folicular tardía en las mujeres) y un incremento secundario de progesterona durante el diestro (comienzo de la fase lútea en las mujeres). Por su parte, y a diferencia de lo que ocurre en las ratas, el cuerpo lúteo de las mujeres además de segregar progesterona segrega estradiol (Kuba y Quinones-Jenab, 2005; Becker et al., 2005). Por otro lado, una hormona puede ejercer efectos distintos en función de la presencia de otras hormonas (p. ej., efecto permisivo) y sus efectos pueden depender no solo de su concentración sino también de las oscilaciones de la misma. Así, una reducción de los niveles de estrógenos y de progesterona como la que tiene lugar al final de la fase lútea puede ser más relevante que el mantenimiento de niveles elevados de cualquiera de ellas. Una revisión de los trabajos publicados hasta hace diez años concluyó que la mayor sensibilidad al dolor en las mujeres ocurría perimenstrualmente, cuando los niveles de estrógenos son más bajos (Martin, 2009). Sin embargo, trabajos posteriores no aprecian variaciones en la sensibilidad dolorosa durante el ciclo ovárico (Klatzkin, Mechlin y Girdler, 2010), y cuando las detectan solo pueden ser parcialmente explicadas por las variaciones en los niveles hormonales (Teepker et al., 2010; Veldhuijzen et al., 2013). La MCD también parece depender de la fase del ciclo menstrual, alcanzando mayor eficacia durante la ovulación, coincidiendo con el pico de estrógenos plasmáticos que la desencadena (Rezaii et al., 2012). Así mismo, la hiperalgesia inducida por estrés estaría modulada por los cambios hormonales que ocurren en el ciclo estral. Se trata de un fenómeno relacionado con la activación diferencial de distintas vías descendentes inhibitoras con origen en la sustancia gris periacueductal, y que se manifestaría fundamentalmente en el diestro tardío, cuando los niveles de progesterona comienzan a caer tras producirse la lisis del cuerpo lúteo (Devall y Lovick, 2010).

Una vez expuesta la compleja relación entre el ciclo ovárico y la sensibilidad dolorosa, cabe plantear la cuestión de si las hormonas sexuales y, en particular, los estrógenos y la progesterona modifican la sensación dolorosa ejerciendo un efecto pronociceptivo o antinociceptivo (Amandusson y Blomqvist, 2013). Son múltiples los trabajos en animales de experimentación que han abordado este problema mediante aproximaciones como la gonadectomía química (administración de la hormona liberadora de gonadotropinas o de sus análogos, de fármacos inhibidores de la aromatasas o de la 5- α -reductasa, antagonistas de receptores de estrógenos o andrógenos, etc.) o quirúrgica y la terapia de reemplazo hormonal. En las hembras de roedores la gonadectomía generalmente incrementa la sensibilidad al dolor, en especial al dolor agudo, mientras que la administración de dosis altas de estradiol y progesterona a hembras ovariectomizadas produce hipoalgesia (Kuba, y Quinones-Jenab, 2005; Craft, 2007). Este último resultado es coherente con la menor sensibilidad dolorosa observada en animales gestantes en los que se encuentran elevados niveles sanguíneos de ambas hormonas sexuales (analgesia inducida por la gestación). Por otra parte, la

administración intracerebroventricular de estradiol aumenta las respuestas nocifensivas en los machos de rata (Aloisi y Ceccarelli, 2000). Los estudios en humanos arrojan resultados en ambos sentidos así como de ausencia de efecto, lo cual se ha tratado de explicar en virtud de la existencia de diferencias metodológicas entre los estudios y de la complejidad de los efectos del estradiol (genómicos y no genómicos) que estarían mediados por varios tipos de receptores estrogénicos (nucleares, ER α y ER β , y acoplados a proteínas G en la membrana celular) situados en todos los niveles de la vía nociceptiva (neuronas nociceptivas primarias, médula espinal y encéfalo). Estos factores y la acción concurrente de otros esteroides sexuales como la testosterona, el estriol o la estrona, daría lugar a curvas dosis-respuesta bifásicas e, incluso, a efectos opuestos de una misma dosis en función de la actuación de los otros esteroides (Craft, 2007; Vasudevan y Pfaff, 2008; Coulombe et al., 2011; Prossnitz y Barton, 2011).

Es de señalar también que el efecto analgésico de los estrógenos puede no ejercerse directamente sobre el sistema nervioso sino ser secundario a una acción antiinflamatoria periférica. Esta acción se evidencia en un modelo de dolor neuropático, como el de la constricción crónica del nervio ciático de la rata, en el que el tratamiento local con 17 β -estradiol disminuye la gliosis asociada a la lesión tisular al tiempo que acelera la regeneración de las fibras nerviosas dañadas (Vacca et al., 2016). La acción antiinflamatoria combinada con la inhibición de la actividad de los nociceptores, contribuiría a evitar la sensibilización central de la vía nociceptiva y, en última instancia, la hiperalgesia y la alodinia (Gaumond, Arsenault y Marchand, 2005; Craft, 2007; Mannino et al., 2007).

En relación con el efecto de los andrógenos sobre el dolor cabe mencionar que la administración de testosterona disminuye la respuesta al dolor (lamidos, sacudidas, flexiones de la pata tratada) en hembras de rata a las que se les inyectó formalina en una de las patas traseras. El hecho de que ese efecto no se observe en los machos y que estos manifestasen una menor respuesta nociceptiva en condiciones control, antes de recibir el suplemento de testosterona, sugiere que esta hormona sexual formaría parte de un sistema analgésico endógeno (Aloisi et al., 2004). Los andrógenos influyen también en el fenómeno de habituación frente a la estimulación dolorosa repetida. Así, la administración de inyecciones seriadas de formalina se asocia a la disminución progresiva de las manifestaciones comportamentales de dolor en machos de rata intactos pero no en los castrados (Aloisi, Ceccarelli y Fiorenzani, 2003; Ceccarelli et al., 2003). La testosterona también desempeñaría una función moduladora del dolor en las mujeres a tenor de la correlación positiva existente entre la testosterona circulante y la actividad de la médula rostral ventromedial, implicada en la inhibición endógena del dolor, en mujeres con bajos niveles de estradiol como resultado del tratamiento con anticonceptivos orales (Vincent et al., 2013). Adicionalmente, un estudio constató una relación inversa entre los niveles plasmáticos de testosterona y el dolor musculoesquelético en el cuello y hombro en trabajadoras de la industria de confección

(Kaergarr et al., 2000).

2.10. Las diferencias son también cosa del sistema inmune

Las neuronas no son el único tipo celular implicado en el procesamiento de la sensación dolorosa. Junto a ellas y además de ellas se encuentran las células de Schwann, las células satélite y, especialmente, distintos tipos de células del sistema inmune como la microglía, los macrófagos y los linfocitos. El dolor frecuentemente cursa con inflamación del sistema nervioso (neuroinflamación) y en ambos intervienen citoquinas con efectos pro y antinociceptivos producidas por células del sistema inmune (Austin y Moalem-Taylor, 2010; Ji, Berta y Nedergaard, 2013). Así mismo, dada la influencia de las hormonas sexuales en el sistema inmune resulta sumamente verosímil la posibilidad de que las diferencias entre sexos en la sensibilidad al dolor estén mediadas, al menos en parte, por el sistema inmune.

Un ejemplo bien establecido es el de la participación de la microglía de la médula espinal en la hiperalgesia asociada a neuropatías inflamatorias o las producidas por la lesión mecánica de nervios periféricos solo en los machos de ratón. El efecto es dependiente de testosterona, ya que no se observa en machos castrados o prepúberes, ni en hembras intactas, pero sí en hembras gonadectomizadas tratadas con testosterona (Sorge et al., 2011 y 2015). La inhibición farmacológica de la microglía (fluorocitrato, propentofilina, etc.) reduce la hipersensibilidad dolorosa inducida por la lesión de nervios periféricos (Watkins et al., 1997; Tawfik, et al., 2007; Sweitzer y De Leo, 2011) en machos de ratón pero no en las hembras. Sin embargo, en hembras de ratón carentes de linfocitos T (CD1-*Foxn*^{nu}) la administración de inhibidores de la microglía sí es capaz de inhibir la hiperalgesia, efecto éste que se previene en animales que reciben una transfusión de esplenocitos (Sorge et al., 2015). Ello sugiere que en las hembras la participación del sistema inmune en la hipersensibilidad dolorosa estaría normalmente mediada por los linfocitos T, y solo en caso de ausencia de los mismos la microglía desempeñaría ese papel (Sorge et al., 2015). En consecuencia, cada uno de los dos brazos ejecutores de la respuesta inmune, innato (microglía) y adaptativo (linfocitos T), parece especializarse en cada uno de los sexos en la modulación del dolor (Rosen, Ham y Mogil, 2017).

La lesión nerviosa periférica y la hipersensibilidad a los estímulos nocivos se asocian a la proliferación y activación de la microglía en las astas posteriores de la médula espinal, lo que conlleva la retracción de los procesos citoplásmicos con adopción de una morfología ameboide así como el incremento de la expresión en la membrana celular de receptores purinérgicos P2X4 y de quimiocina CX3 de tipo 1, entre otros (Tsuda et al., 2003; Zhuang et al., 2007; Ulmann et al., 2008; Beggs y Salter, 2013). La microglía influye en la nocicepción por mecanismos variados y complejos (Riazi et al., 2008). Así, la microglía activada libera citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la

IL-1 β y la IL-6. A su vez, el TNF- α incrementa la densidad de la corriente de sodio dependiente de voltaje en las neuronas de los ganglios espinales (Jin y Gereau, 2006) y al igual que la IL-6 promueve la fosforilación del receptor glutamatergico de tipo NMDA (Wei et al., 2008), contribuyendo por ambos mecanismos a la aparición de hiperalgesia. Por su parte, la IL-1 β estimula la síntesis de des-Arg⁹-bradicina y PGs, dos tipos de compuestos caracterizados por un marcado efecto pronociceptivo a nivel periférico y central (Perkins and Kelly, 1994; Samad et al., 2001). Además de proveer componentes de la “sopa inflamatoria”, la microglía regula la homeostasia del ion cloruro (Cl⁻) en las neuronas vecinas mediante la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) inducida por la estimulación de los receptores P2X4 por el ATP liberado por interneuronas de la médula espinal (Masuda et al., 2016; Inoue, 2019). El BDNF reduce la expresión del cotransportador de Cl⁻ y K⁺ (KCC2) y, consiguientemente, la salida de Cl⁻ de la célula, alterando así el gradiente transmembrana de este anión y desplazando en sentido positivo su potencial de equilibrio (Coull et al., 2003 y 2005). Como consecuencia, disminuye la capacidad del GABA y de la glicina, actuando sobre receptores ionotrópicos de Cl⁻, para hiperpolarizar la membrana neuronal e inhibir la actividad eléctrica (Price y Prescott, 2015).

Cabe señalar, no obstante, que la reducción de la expresión de KCC2 y la pérdida de la inhibición gabérgica y glicinérgica en las neuronas de la lámina I del asta dorsal de la médula espinal es un elemento fisiopatológico común y fundamental en muchas formas de dolor crónico neuropático secundario a la lesión de nervios periféricos y que se observa en animales de los dos sexos (Mapplebeck, et al., 2019). Ello ha dado pie al desarrollo de fármacos activadores del transportador KCC2 como analgésicos potencialmente eficaces en hombres y mujeres (Gagnon et al., 2013).

La microglía estaría también implicada en la hiperalgesia condicionada (“hiperalgesic priming”), en virtud de la cual la exposición a un estímulo inflamatorio (IL-6, carragenina, incisión quirúrgica, etc.) o estresante (estimulación sónica imprevisible, separación materna de los neonatos, etc.) condiciona la aparición de dolor persistente tras la exposición posterior a estímulos algésicos subumbrales (PGE₂, adrenalina, 5-HT, adenosina, etc.). Se trata de un ejemplo de neuroplasticidad que se produce fundamentalmente en las neuronas nociceptivas primarias (Reichling y Levine, 2009) y que brinda un marco conceptual para explicar el proceso de cronificación del dolor, posibilitando el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas para su prevención y tratamiento (Kandasamy y Price, 2015). Curiosamente, la hiperalgesia condicionada se observa solo en machos de roedores de laboratorio y se bloquea por TNP-ATP, un antagonista de los receptores P2X4 microgliales (Joseph, Parada y Levine, 2003; Paige et al., 2018).

Los esteroides sexuales desempeñan un papel relevante en el desarrollo y la función del sistema inmune favoreciendo la aparición de diferencias entre sexos. En

general, las hembras desarrollan respuestas celulares y humorales del sistema inmune adaptativo mayores que los machos (Fish, 2008). Además, presentan niveles circulantes de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ más elevados. Así mismo, la población dominante de linfocitos T *helper* en las hembras es la Th2 mientras que en los machos es la Th1 (Amadori et al., 1995). Los estrógenos inhiben la liberación de TNF- α , IL-1 α e IL-1 β y la apoptosis en células de la microglía en respuesta a LPS (Smith et al., 2010) y producen efectos bifásicos sobre la secreción de citoquinas por los linfocitos T, estimulando la secreción de TNF- α a bajas dosis e inhibiéndola a dosis altas (Gilmore, Weiner y Correale 1997). La progesterona también ejercería un efecto antiinflamatorio al inhibir la activación y la proliferación de la microglía (Labombarda et al., 2011).

Por otra parte, la administración de testosterona reduce la liberación de interferón- γ por los linfocitos Th1 e incrementa la de IL-10, con efecto antiinflamatorio, por los linfocitos Th2 (Bebo et al., 1999). Este efecto inmunomodulador de la testosterona tendría implicaciones clínicas. Así, tanto en hombres como en mujeres premenopáusicas con artritis reumatoide se ha observado una disminución de los andrógenos gonadales y adrenales (testosterona, dihidrotestosterona, dihidroepiandrosterona, etc.) en distintos líquidos biológicos, lo que explicaría la mejoría sintomática que se observa en los hombres con esta enfermedad sometidos a terapia de reemplazo con andrógenos (Cutolo, 2000).

Finalmente, cabría señalar que las mujeres presentan un mayor prevalencia de enfermedades con un componente inflamatorio como la artritis reumatoide, la fibromialgia, el dolor crónico masticatorio o el síndrome de intestino irritable, y además refieren mayor dolor cuando las padecen. Puesto que las mujeres desarrollan una respuesta inmune proinflamatoria mayor que los hombres (Straub, 2007), es posible que la mayor sensibilidad dolorosa de las mujeres sea simplemente resultado de la mayor sensibilización periférica y central por la inflamación.

2.11. En el dolor los genes también cuentan

El dolor no es solo una cuestión de sexo y género; hay otros factores que influyen en la sensibilidad dolorosa y que además interactúan con el sexo y el género para modificar esa sensibilidad. El principal determinante de la variabilidad interindividual del dolor es el sustrato genético. Así, el 60% de la varianza en las respuestas al dolor producido por la estimulación mecánica (presión) fría tiene una base genética, mientras que en el caso del dolor producido por contacto con objetos calientes la heredabilidad alcanza el 26% (Nielsen, et al., 2008), observándose resultados comprendidos entre dichos valores para otras formas de dolor experimental (Norbury et al., 2007). Es por ello que las diferencias en la sensibilidad dolorosa entre sexos se observan en algunas cepas de ratas como la Lewis y la Sprague-Dawley pero no en la Wistar Kyoto (Mogil et al., 2000). Curiosamente, las hembras de rata Lewis muestran un mayor sensibilidad al

calor nocivo que los machos, mientras que esta relación es la opuesta en las ratas Sprague-Dawley. Además, los machos de ambas cepas muestran una mayor respuesta antinociceptiva a la morfina que las hembras. Es de señalar que la fase del ciclo estral no parece influir en las diferencias en la sensibilidad dolorosa observadas entre ambos sexos en las ratas Lewis y Sprague-Dawley, aunque contribuiría a las diferencias en el efecto antinociceptivo de la morfina en las ratas Sprague-Dawley (Kepler et al., 1989).

Hoy día es conocida la existencia de genes ligados al sexo con efectos sobre la sensibilidad dolorosa tanto en roedores como en el hombre (Bergeson et al., 2001; De Vries et al., 2002; Mogil et al., 2003 y 2005; Devor et al., 2007; Arnold y Chen, 2008; Gioiosa et al., 2008a y 2008b; Lindstedt et al., 2011; Cox, Bonthuis y Rissman, 2014). Además, estos efectos no siempre están mediados por las hormonas sexuales como puede evidenciarse en animales en los que los genes determinantes del desarrollo de las gónadas se han trasladado desde el cromosoma X o Y a un autosoma (De Vries et al., 2002; Arnold y Burgoyne, 2004).

Un ejemplo de gen relacionado con la aparición de diferencias entre sexos en la percepción del dolor es el que codifica la catecol-O-metil-transferasa, una enzima implicada en el metabolismo de las catecolaminas (adrenalina, NA y dopamina) capaz de regular la concentración extracelular de la mismas (Mannisto y Kaakkola, 1999). Entre los distintos haplotipos de esta enzima, el de baja actividad se asociaría a una mayor sensibilidad al dolor producido por la capsaicina en las mujeres pero no en los hombres (Belfer et al., 2013).

Otro ejemplo hace referencia al receptor opioide μ . En hombres portadores de la mutación de un solo nucleótido A118G en el gen de ese receptor se observa una menor sensibilidad al dolor producido por calor, contrariamente a lo que ocurre en las mujeres portadoras de la misma mutación y que presentan mayor sensibilidad, si bien tanto hombres como mujeres muestran una menor sensibilidad al dolor inducido mecánicamente (Fillingim et al., 2005; Olsen et al., 2012).

Un tercer ejemplo de modificaciones genéticas con influencia en la percepción del dolor concierne al gen del receptor de melanonocortina 1. Mutaciones con pérdida de función de dicho gen en ratones y, también, en humanos (R151C, R160W, D294H) se asocian a cambios en el color de la piel y el pelo, que adquieren un tono pálido y color rojo, respectivamente, así como a un aumento del umbral del dolor frente a los estímulos térmico y eléctrico; además, en los portadores de esa mutación se observa un efecto analgésico incrementado de los agonistas opioides κ (pentazocina) y μ (morfina-6-glucuronido) frente al dolor isquémico, térmico y eléctrico. Es de señalar que estos efectos se aprecian solo en hembras de ratón y en mujeres pelirrojas (Mogil et al., 2003 y 2005).

Un último ejemplo estriba en la capacidad de la vasopresina para poner en marcha el mecanismo que subyace a la analgesia inducida por estrés en hombres portadores de una mutación en un solo nucleótido (rs10877969) del receptor VP1A de la vasopresina. Como consecuencia, los análogos de la vasopresina como la desmopresina ejercen un efecto analgésico, específicamente frente al dolor producido por capsaicina, solamente en individuos no estresados (Mogil et al., 2011).

2.12. El ambiente siempre juega

Como acabamos de ver hay también factores ambientales que interactúan con el genoma y el sexo para modificar las respuestas a los estímulos dolorosos. En el caso de las personas estos factores cobran una especial importancia al abarcar ámbitos tan complejos y determinantes para la existencia humana como el psicológico y el social. (Sandford et al., 2002; Bernardes, Keogh y Lima, 2008; Meints y Edwards, 2018). Cabe señalar que el estudio de algunos de estos factores puede abordarse también en animales de experimentación lográndose evidenciar dimorfismo sexual en sus efectos.

La presencia de otros animales de la misma especie es capaz de modificar el comportamiento de un animal con dolor de forma dependiente del sexo. Se ha descrito que las hembras de ratón, a diferencia de los machos, tienden a acercarse a ratones del mismo sexo que experimentan dolor si están familiarizados con ellos, existiendo una relación inversa entre la frecuencia de los contactos y el comportamiento algésico de los animales (Langford et al., 2009). No siempre la relación social procura un efecto analgésico. Cuando los ratones son alojados por parejas, la proximidad sin contacto entre animales macho, pero no entre machos y hembras, da lugar a hiperalgesia (Langford et al., 2011). Otra forma de relación social de los animales de experimentación se establece con los investigadores. A este respecto, un estudio reciente establece que el sexo del investigador influye en la evaluación del dolor animal. En concreto, los investigadores del sexo masculino desencadenan una respuesta de estrés en los animales que, a su vez, induce analgesia (analgesia inducida por estrés). La respuesta parece ser debida al olor que desprende el investigador dado que puede reproducirse mediante la exposición a prendas de vestir impregnadas con el sudor del mismo y también con material para acondicionamiento de jaulas que hayan alojado machos de mamíferos no castrados (Sorge et al., 2014). No resulta sencillo extrapolar estos estudios al ser humano, en los que el factor género constituye una variable difícilmente reproducible en toda su complejidad en roedores de laboratorio.

Para los seres humanos la relación con nuestros congéneres es una necesidad. Somos animales sociales pero la relación con los otros puede ser motivo tanto de gratificación como de estrés. Estrés y dolor frecuentemente se realimentan y sus efectos pueden manifestarse de forma inmediata o mucho tiempo después de producirse la exposición a ellos. Así, las experiencias dolorosas y/o estresantes y especialmente las que

se producen en la infancia condicionan la vivencia futura del dolor (Fillingim y Edwards, 2005; Jenewein et al. 2009a y 2009b; You et al., 2019).

La prematuridad en el nacimiento condiciona la sensibilidad dolorosa en la vida adulta posiblemente por conllevar en muchas ocasiones el ingreso de los recién nacidos en unidades de cuidados intensivos, donde son sometidos a procedimientos clínicos dolorosos (Simons et al., 2003). Estos niños cuando alcanzan la adolescencia muestran alteraciones en la sensibilidad a los estímulos térmicos y mecánicos dolorosos, una CPM menos eficaz y mayor riesgo de desarrollar dolor crónico (Buskila et al, 2003; Maneyapanda y Venkatasubramanian, 2005; Hermann et al., 2006; Goffaux et al., 2008). Además, las chicas presentan un mayor número de puntos dolorosos a la presión en el cuerpo, observación ésta relacionada con la aparición de fibromialgia (Buskila et al, 2003).

Entre las experiencias de dolor que más influyen en las mujeres se encuentra la del parto, que llega a determinar el “máximo dolor soportable” por las mujeres en las escalas subjetivas de dolor (Dionne et al., 2005). Así mismo, los episodios de dolor padecidos recientemente (el último mes) se asociarían a un incremento de la respuesta al dolor térmico experimental en las mujeres pero no en los hombres (Fillingim, Edwards y Powell, 1999). Parece, pues, que existiría una “memoria” del dolor que influye en la forma en que éste es percibido por los pacientes.

Por otra parte, las mujeres son las víctimas más frecuentes de la violencia sexual, por lo que no es de extrañar la existencia de numerosos de estudios que relacionan una historia de abusos sexuales con cambios en la percepción del dolor. Estas mujeres muestran un patrón de respuesta a los estímulos dolorosos paradójico, consistente en un mayor umbral e intensidad del dolor pero menor tolerancia a la estimulación sostenida, que se acompañaría de una mayor tendencia a la somatización (Wuest et al., 2008; Wuest et al., 2010; Granot et al., 2011; Granot et al., 2018).

Pero no solo los hechos biográficos determinan la vivencia. En la vivencia del dolor, incluida la forma de afrontarlo, intervienen también la personalidad de los individuos así como los roles y expectativas de género. Y de éstas últimas, los seres humanos somos presos, en gran medida, inconscientes.

Las personas con tendencia a exteriorizar el enfado o la frustración (“anger-out”) presentan mayores respuestas al dolor agudo y crónico (Bruehl et al., 2009 y 2012). Así mismo, la ansiedad aumenta la sensibilidad a los estímulos nociceptivos en voluntarios sanos y el dolor en los pacientes (Robin et al., 1987; Rhudy et al. 2005). Aunque la ansiedad es más prevalente en las mujeres (Kroenke y Spitzer, 1998; Barsky, Peekna y Borus, 2001; Jones y Zachariae, 2002), diversos estudios han demostrado una correlación positiva entre ansiedad y sensibilidad al dolor en los hombres pero no en las

mujeres (Edwards, Augustson y Fillingim, 2000; Robinson et al., 2005; Nandi et al., 2019). El miedo a la ansiedad (“anxiety sensitivity”) también aumenta la sensibilidad y disminuye la tolerancia del dolor, siendo por el contrario este efecto más acusado en las mujeres que en los hombres (Thompson et al., 2008; Goffaux et al., 2011). La depresión es otra patología que aparece frecuentemente asociada al dolor crónico. En los pacientes depresivos la prevalencia de dolor es mayor en las mujeres que en los hombres al tiempo que las mujeres con depresión manifiestan dolor con mayor frecuencia que los hombres (Marcus et al., 2005 y 2008).

Hombres y mujeres difieren también en las estrategias para afrontar el dolor (Rosenstiel, y Keefe, 1983). Así, el catastrofismo (magnificación del dolor, rumiación y sentimiento de impotencia) parece acompañar, y tal vez subyacer, a la mayor sensibilidad dolorosa de las mujeres e incluso a la mayor prevalencia de patología dolorosa, dado que es un factor de riesgo de cronificación del dolor (Keefe et al., 2000; Edwards et al., 2004). Por el contrario, una actitud optimista refuerza la confianza en la capacidad de alcanzar las propias metas (“self-efficacy”) y, consiguientemente, la esperanza de lograr una mejoría, por lo que se asocia a una menor intensidad de la sensación dolorosa (Hansen et al., 2013; Finan, Quartana y Smith, 2013; Hassett y Finan, 2016). Las mujeres con dolor tenderían preferentemente a buscar apoyo social y emocional, y a practicar un diálogo interior con frecuente utilización de autoinstrucciones positivas (p. ej., las relacionadas con el autocuidado y la satisfacción de los deseos) como principales estrategias de afrontamiento, mientras que en los hombres predominan las conductas de búsqueda de la distracción, la práctica de ejercicio físico y el refuerzo de la autoconfianza (Jackson et al., 2002; Lynch et al., 2007; El-Shormilisy, Strong y Meredith, 2015; Rovner et al., 2017).

Otros rasgos de personalidad como la empatía influyen también en la percepción del dolor. La presencia de una persona con dolor, especialmente si se trata de un ser querido, activa áreas cerebrales (corteza del cíngulo anterior y medio e ínsula) similares a las que se activan durante la propia experiencia de dolor (Lamm, Decety y Singer, 2011). Por ello, es posible lograr la MCD mediante la contemplación de un video que muestre un protocolo de estimulación dolorosa aplicado a uno mismo o a un familiar, y curiosamente solo en las mujeres dicha activación se correlaciona con la empatía medida mediante test psicológicos (Gougeon et al., 2016). Parece también que las mujeres son capaces de desarrollar empatía más eficazmente que los hombres (Eisemberg et al., 2014).

En el seno de la familia se aprenden comportamientos relacionados con la percepción del dolor (“pain modelling”). Así, una historia familiar rica en patología dolorosa parece aumentar la frecuencia de cuadros de dolor en las mujeres, a diferencia de lo que ocurre en los hombres (Fillingim, Edwards y Powell, 2000; Lier, Nilsen y Mork, 2014). Es de destacar también la evidencia existente de la capacidad de las madres

para influir en el dolor que experimentan sus hijos. Chambers, Craig y Bennett (2002) expusieron a un grupo de niños de 8-12 años de ambos sexos a un estímulo doloroso por contacto con un objeto frío en presencia de sus madres, a quienes pidieron que se comportasen magnificando o minimizando la intensidad del dolor. Las niñas refirieron más dolor cuando sus madres lo magnificaron y menos cuando actuaban en sentido contrario. Si embargo, el comportamiento de las madres no influyó en el dolor referido por los niños.

Existen también diferencias entre hombres y mujeres en relación al efecto placebo. Los trabajos realizados en los laboratorios del dolor indican que aunque las mujeres muestran una mayor sensibilidad al dolor, la analgesia por placebo es más fácil de lograr en los hombres. Y en estos, es más eficaz para la obtención del efecto placebo la sugestión verbal (modificación de las expectativas) que el condicionamiento (aprendizaje del efecto de los tratamientos), a diferencia de lo que ocurre en las mujeres. Ambos procedimientos de inducción del efecto placebo coexisten en la práctica clínica, incluida la que se realiza en el marco de ensayos clínicos controlados con placebo, lo que determina que se diluyan las diferencias entre sexos que a nivel experimental se observan sobre este fenómeno (Weimer, Colloca y Enck, 2015; Vambheim y Flaten, 2017; Enck y Klosterhalfen, 2019).

Algunos trabajos han evidenciado que el sexo del investigador puede también influir en las respuestas de los participantes en los estudios. Así, la tolerancia al dolor experimental mecánico y térmico al frío en los hombres aumentaría cuando el investigador es una mujer; sin embargo, la tolerancia en las mujeres no muestra relación con el sexo del investigador (Levine y De Simone, 1991; Kallai, Barke y 2004; Gijbers y Nicholson, 2005). El sexo del paciente también influiría en la percepción ajena del dolor. Ello se debe a la existencia de diferencias dependientes del sexo en la interpretación del lenguaje corporal y, en particular, cuando ese lenguaje se utiliza para expresar emociones. En un estudio reciente en que se utilizaron imágenes de posturas corporales de actores de ambos sexos se evidenció la mayor capacidad de las mujeres para transmitir dolor (Walsh, Eccleston y Keogh, 2017). Así mismo, prejuicios basados en el género llevan a valorar el dolor en las mujeres como exagerado, de menor intensidad y más frecuentemente de origen psicológico que el de los hombres (Miller et al., 2018). No debería sorprendernos que estos estereotipos sean compartidos por el personal sanitario (Hamberg et al., 2002), ni tampoco que se traduzcan en diferencias en los tratamientos prescritos a los hombres y a las mujeres. En un estudio clásico en el que se analizó una muestra de 60 pacientes de ambos sexos sometidos a cirugía de derivación aortocoronaria, la prescripción de analgésicos en el postoperatorio fue más frecuente en los hombres que en las mujeres, mientras que a éstas se les administraron sedantes con más frecuencia que a los hombres (Calderone, 1990). Así mismo, en un estudio realizado en un departamento de urgencias hospitalarias sobre una muestra de 891 pacientes aquejados de dolor abdominal, el 60% de las mujeres recibieron tratamiento

analgésico mientras que el porcentaje fue del 67% en el caso de los hombres. Las diferencias fueron más acusadas en la prescripción de opioides, que alcanzó al 45% de las mujeres y al 56% de los hombres. Además, el tiempo de espera hasta recibir tratamiento fue 16 minutos mayor en las mujeres que en los hombres (Chen et al., 2008). Otros estudios reflejan otras vertientes de una realidad necesariamente compleja, al poner de manifiesto un mayor uso crónico de sedantes en combinación con opioides en las mujeres que en los hombres (Campbell et al., 2010). En conjunto, las mujeres serían objeto de una prescripción más frecuente de analgésicos de elevada eficacia, como los opioides, en virtud no solo de la mayor intensidad del dolor que refieren sino también de la tendencia del personal sanitario a percibir mayor dolor en ellas (Stutts et al., 2010). El sexo de los sanitarios también influye en la prescripción, dado que los hombres prescriben más tratamientos de tipo farmacológico que las mujeres (Feleus et al., 2009).

2.13. Consideraciones finales

Si cada ser humano es único, todo los seres humanos somos diferentes. También los hombres somos diferentes de las mujeres. Porque cada ser humano es distinto y porque el sexo y el género marcan una diferencia. También en lo que al estado de salud (o de enfermedad) y a sus determinantes se refiere. La salud es el resultado de la actuación de la mayoría de los factores que influyen o determinan nuestra existencia, y, a su vez, una condición para que la existencia sea buena. No en vano, Francois Sagan decía que *La felicidad para mi consiste en gozar de buena salud, en dormir sin miedo y despertarme sin angustia*. Si la felicidad es la aspiración máxima del ser humano, los sanitarios y los investigadores biomédicos como actores destacados en el mantenimiento y la recuperación de la salud (de forma inmediata o buscando soluciones futuras) tenemos una responsabilidad particular en eliminar la brecha de salud (y, consiguientemente, de felicidad) existente entre hombres y mujeres (World Economic Forum, 2018).

El dolor es el principal motivo de consulta médica y, por ello, un buen indicador del estado de salud. Hombres y mujeres mostramos diferencias en el dolor, pues lo experimentamos con distinta frecuencia e intensidad, y también nos relacionamos con él de forma diferente. La buena atención clínica es la que toma en consideración las diferencias de sexo y género en los pacientes con dolor. La perspectiva de género en el abordaje del dolor, no obstante, ha de encuadrarse en una perspectiva biopsicosocial más amplia, que abarque todos los aspectos del dolor como síntoma y como enfermedad, que contemple el estudio de las interacciones entre ellos y se traduzca en una aproximación holística al paciente. En una época en la que esperamos que la medicina biológica de precisión ayude también a tratar el dolor, no debemos olvidar que toda medicina debe de ser personalizada, es decir, dirigida a la persona. Porque todo los

seres humanos son diferentes, cada dolor es diferente.

He dicho.

2.14. Referencias

- Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J. 3rd. & Willis, W.D. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res.* 356, 217–296 (1985).
- Aloisi, A.M. & Ceccarelli, I. Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. *Neuroscience* 95, 559-566 (2000).
- Aloisi, A.M., Ceccarelli, I. & Fiorenzani, P. Gonadectomy affects hormonal and behavioural responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1007, 232–237 (2003).
- Aloisi, A.M., Ceccarelli, I., Fiorenzani, P., De Padova, A.M. & Massafra, C. Testosterone affects formalin-induced responses differently in male and female rats. *Neurosci. Lett.* 361, 262-264 (2004).
- Aloisi, A.M., Bachiocco, V., Costantino, A., Stefani, R., Ceccarelli, I., Bertaccini, A. & Meriggiola, M.C. Cross-sex hormone administration changes pain in transsexual women and men. *Pain* 132 (Suppl. 1), S60-S67 (2007).
- Alvarez, P., Green, P.G. & Levine, J.D. Neonatal Handling Produces Sex Hormone-Dependent Resilience to Stress-Induced Muscle Hyperalgesia in Rats. *J. Pain.* 19, 670–677 (2018).
- Amadori, A., Zamarchi, R., De Silvestro, G., Forza, G., Cavatton, G., Danieli, G.A., Clementi, M. & Chieco-Bianchi, L. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat. Med.* 1, 1279–1283 (1995).
- Amandusson, A. & Blomqvist, A. Estrogenic influences in pain processing. *Front. Neuroendocrinol.* 34, 329–349 (2013).
- Amateau, S.K., Alt, J.J., Stamps, C.L. & McCarthy, M.M. Brain estradiol content in newborn rats: sex differences, regional heterogeneity, and possible de novo synthesis by the female telencephalon. *Endocrinology* 145, 2906–2917 (2004).
- Apkarian, A.V. & Hodge, C.J. A dorsolateral spinothalamic tract in macaque monkey. *Pain* 37, 323–333 (1989).
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D. & Zubieta, J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–484 (2005).
- Arendt-Nielsen, L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb. Exp. Pharmacol.* 227, 79–102 (2015).
- Arnold, A.P. & Burgoyne, P.S. Are XX and XY brain cells intrinsically different? *Trends Endocrinol. Metab.* 15, 6–11 (2004).
- Arnold, A.P. & Chen, X. What does the “four core genotypes” mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? *Front. Neuroendocrinol.* 30, 1–9 (2008).
- Arribas-Blázquez, M. El receptor $\alpha 2$ adrenérgico de la célula cromafín de la médula adrenal: ¿Una nueva diana para el tratamiento del dolor neuropático? Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid (2017).

- Austin, P.J. & Moalem-Taylor, G. The neuroimmune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells, and cytokines. *J. Neuroimmunol.* 229, 26–50 (2010).
- Averbuch, M. & Katzper, M. A search for sex differences in response to analgesia. *Arch. Intern. Med.* 160, 3424–3428 (2000).
- Barsky, A.J., Peekna, H.M. & Borus, J.F. Somatic symptom reporting in women and men. *J. Gen. Intern. Med.* 16, 266–275 (2001).
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. & Julius, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267–284 (2009).
- Bebo, B.F. Jr., Schuster, J.C., Vandenbark, A.A. & Offner, H. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalogenicity of myelinreactive T cells. *J. Immunol.* 162:35–40 (1999).
- Becker, J.B., Arnold, A.P., Berkley, K.J., Blaustein, J.D., Eckel, L.A., Hampson, E., Herman, J.P., Marts, S., Sadee, W., Steiner, M., Taylor, J. & Young, E. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology* 146, 1650–1673 (2005).
- Becker, J.B., Prendergast, B.J. & Liang, J.W. Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. *Biol. Sex Differ.* 7, 34 (2016).
- Beery, A. K. & Zucker, I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 565–572 (2010).
- Beggs, S. & Salter, M.W. The known knowns of microglia-neuronal signalling in neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 557, 37–42 (2013).
- Belfer, I., Segall, S.K., Lariviere, W.R., Smith, S.B., Dai, F., Slade, G.D., Rashid, N.U., Mogil, J.S., Campbell, C.M., Edwards, R.R., Liu, Q., Bair, E., Maixner, W. & Diatchenko, L. Pain modality- and sex-specific effects of COMT genetic functional variants. *Pain* 154, 1368–1376 (2013).
- Benarroch, E.E. Dorsal horn circuitry: Complexity and implications for mechanisms of neuropathic pain. *Neurology* 86, 1060–1069 (2016).
- Benedetti, F. & Amanzio, M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 26, 520–523 (2013).
- Berkley, K.J. Sex differences in pain. *Behav. Brain Sci.* 20, 371–380 (1997).
- Berkley, K.J., Zalcman, S.S. & Simon, V.R. Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R241–244 (2006).
- Berman, S.M., Naliboff, B.D., Suyenobu, B., Labus, J.S., Stains, J., Bueller, J.A., Ruby, K. & Mayer, E.A. Sex differences in regional brain response to aversive pelvic visceral stimuli. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R268–R276 (2006).
- Bernardes, S.F., Keogh, E. & Lima, M.L. Bridging the gap between pain and gender research: a selective literature review. *Eur. J. Pain* 12, 427–40 (2008).
- Bodnar, R.J., Commons, K. & Pfaff, D.W. *Central Neural States Relating Sex And Pain.* Johns Hopkins Univ. Press (2002).

- Boerner, K.E., Birnie, K.A., Caes, L., Schinkel, M. & Chambers, C.T. Sex differences in experimental pain among healthy children: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 155, 983–993 (2014).
- Borzan, J. & Fuchs, P.N. Organizational and activation effects of testosterone on carrageenan-induced inflammatory pain and morphine analgesia. *Neuroscience* 143, 885–893 (2006).
- 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* 10, 287–333 (2006).
- Briscoe, M. E. Why do people go to the doctor? Sex differences in the correlates of GP consultation. *Soc. Sci. Med.* 25, 507–513 (1987).
- Bruehl, S., Burns, J.W., Chung, O.Y. & Chont, M. Pain-related effects of trait anger expression: neural substrates and the role of endogenous opioid mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 475–491 (2009).
- Bruehl, S., Liu, X., Burns, J.W., Chont, M.R & Jamison, R.N. Associations between daily chronic pain intensity, daily anger expression, and trait anger expressiveness: an ecological momentary assessment study. *Pain* 153, 2352–2358 (2012).
- Buskila, D., Neumann, L., Zmora, E., Feldman, M., Bolotin, A. & Press, J. Pain sensitivity in prematurely born adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1079–1082 (2003).
- Butcher, B.E. & Carmody, J.J. Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: a randomized, crossover, balanced placebo-designed study. *Eur. J. Pain* 16, 1005–1013 (2012).
- Calderone, K.L. The influence of gender on the frequency of pain and sedative medication administered to postoperative patients. *Sex Roles* 23, 713–725 (1990).
- Campbell, C.I., Weisner, C., Leresche, L., Ray, G.T., Saunders, K., Sullivan, M.D., Banta-Green, C.J., Merrill, J.O., Silverberg, M.J., Boudreau, D., Satre, D.D. & Von Korff, M. Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am. J. Public Health* 100, 2541–2547 (2010).
- Cataldo, G., Bernal, S., Markowitz, A., Ogawa, S., Ragnauth, A., Pfaff, D.W. & Bodnar, R.J. Organizational manipulation of gonadal hormones and systemic morphine analgesia in female rats: effects of adult ovariectomy and estradiol replacement. *Brain Res.* 1059, 13–19 (2005).
- Ceccarelli, I., Scaramuzzino, A., Massafra, C. & Aloisi, A.M. The behavioural and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. *Pain* 104, 35–47 (2003).
- Cicero, T.J., Nock, B., O'Connor, L. & Meyer, E.R. Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: activation and organizational effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300, 695–701 (2002).
- Cortina, A. *Las fronteras de la persona. El valor de los animales, la dignidad de los humanos.* Taurus, Madrid (2009).

- Coulombe, M.-A., Spooner, M.-F., Gaumond, I., Carrier, J.C., Marchand, S. Estrogen receptors beta and alpha have specific pro- and anti-nociceptive actions. *Neuroscience* 184, 172–182 (2011).
- Coull, J.A., Boudreau, D., Bachand, K., Prescott, S.A., Nault, F., Sik, A., De Koninck, P. & De Koninck, Y. Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424, 938–942 (2003).
- Coull, J.A.M., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M.W. & De Koninck, Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438, 1017–1021 (2005).
- Cox, K.H., Bonthuis, P.J. & Rissman, E.F. Mouse model systems to study sex chromosome genes and behavior: relevance to humans. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 405-419 (2014).
- Craft, R.M. Sex differences in opioid analgesia: “from mouse to man”. *J. Clin. Pain* 19, 175–186 (2003).
- Craft, R.M. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 132(Suppl. 1), S3–S12 (2007).
- Cutolo, M. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 26, 881-895 (2000).
- Chakrabarti, S., Liu, N.-J. & Gintzler, A.R. Formation of μ - κ -opioid receptor heterodimer is sex-dependent and mediates female-specific opioid analgesia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 20115–20119 (2010).
- Chambers, C.T., Craig, K.D. & Bennett, S.M. The impact of maternal behavior on children’s pain experiences: an experimental analysis. *J. Pediatr. Psychol.* 27, 293–301 (2002).
- Chen, E.H., Shofer, F.S., Dean, A.J., Hollander, J.E., Baxt, W.G., Robey, J.L., Sease, K.L. & Mills, A.M. Gender disparity in analgesic treatment of emergency department patients with acute abdominal pain. *Acad. Emerg. Med.* 15, 414–418 (2008).
- Chiari, A., Tobin, J.R., Pan, H.L., Hood, D.D. & Eisenach J.C. Sex differences in cholinergic analgesia I: a supplemental nicotinic mechanism in normal females. *Anesthesiology* 91, 1447–1454 (1999).
- Dahan, A., Kest, B., Waxman, A.R. & Sarton, E. Sex specific responses to opiates: animal and human studies. *Anesth. Analg.* 107, 83–95 (2008).
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults—United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67, 1001–1006 (2018).
- De Vries, G.J., Rissman, E.F., Simerly, R.B., Yang, L.Y., Scordalakes, E.M., Auger, C.J., Swain, A., Lovell-Badge, R., Burgoyne, P.S. & Arnold, A.P. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J. Neurosci.* 22, 9005–9014 (2002).
- Delany, A., Keighren, M., Fleetwood-Walker, S.M. & Jackson, I.J. Involvement of the melanocortin-1 receptor in acute pain and pain of inflammatory but not neuropathic origin. *PLoS ONE* 5, e12498 (2010).

- Derbyshire, S.W.G., Nichols, T.E., Firestone, L., Townsend, D.W. & Jones, A.K.P. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *J. Pain* 3, 401–411 (2002).
- Devall, A.J. & Lovick, T.A. Differential activation of the periaqueductal gray by mild anxiogenic stress at different stages of the estrous cycle in female rats. *Neuropsychopharmacology* 35, 1174–1185 (2010).
- Dina, O.A., Aley, K.O., Isenberg, W., Messing, R.O. & Levine, J.D. Sex hormones regulate the contribution of PKC ϵ and PKA signalling in inflammatory pain in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 13, 2227–2233 (2001).
- Dina, O.A., Gear, R.W., Messing, R.O. & Levine, J.D. Severity of alcohol-induced painful peripheral neuropathy in female rats: role of estrogen and protein kinase (A and C ϵ). *Neuroscience* 145, 350–356 (2007).
- Dionne, R.A., Bartoshuk, L., Mogil, J.S. & Witter, J. Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends Pharmacol. Sci.* 26, 125–130 (2005).
- Doyle, H.H. & Murphy, A.Z. Sex dependent influences of morphine and its metabolites on pain sensitivity in the rat. *Physiol. Behav.* 187, 32–41 (2018).
- Due, M.R., Piekarz, A.D., Wilson, N., Feldman, P., Ripsch, M.S., Chavez, S., Yin, H., Khanna, R. & White, F.A. (2012) Neuroexcitatory effects of morphine-3-glucuronide are dependent on Toll-like receptor 4 signaling. *J. Neuroinflammation* 9, 200 (2012).
- Edwards, R., Augustson, E.M. & Fillingim, R. Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain. *Clin. J. Pain* 16, 46–53 (2000).
- Edwards, R.R., Ness, T.J., Weigent, D.A. & Fillingim, R.B. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain* 106, 427–437 (2003).
- Edwards, R.R., Haythornthwaite, J.A., Sullivan, M.J. & Fillingim, R.B. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain* 111, 335–341 (2004).
- Eidson, L.N., Inoue, K., Young, L.J., Tansey, M.G. & Murphy, A.Z. Toll-like receptor 4 mediates morphine-induced neuroinflammation and tolerance via soluble tumor necrosis factor signaling. *Neuropsychopharmacology* 42, 661–670 (2017).
- Eisenberg, N., Hofer, C., Sulik, M.J. & Liew, J. The development of prosocial moral reasoning and a prosocial orientation in Young adulthood: concurrent and longitudinal correlates. *Dev. Psychol.* 50, 58–70 (2014).
- El-Shormilisy, N., Strong, J. & Meredith, P.J. Associations between gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: a systematic review. *Pain Res. Manag.* 20, 48–55 (2015).
- Enck, P. & Klosterhalfen, S. Does Sex/Gender Play a Role in Placebo and Nocebo Effects? Conflicting Evidence From Clinical Trials and Experimental Studies. *Front. Neurosci.* 13,160 (2019).
- Feijó, L.M., Tarman, G.Z., Fontaine, C., Harrison, R., Johnstone, T. & Salomons, T. Sex-specific effects of gender identification on pain study recruitment. *J. Pain* 19, 178-185 (2018).

- Feleus, A., Bierma-Zeinstra, S.M., Bernsen, R.M., Miedema, H.S., Verhaar, J.A. & Koes, B.W. Management decisions in nontraumatic complaints of arm, neck, and shoulder in general practice. *Ann. Fam. Med.* 7, 446–454 (2009).
- Feuerstein, I.M., Jenkins, M.R., Kornstein, S.G., Lauer, M.S., Scott, P.E., Raju, T.N.K., Johnson, T., Devaney, S., Lolic, M., Henderson, M. & Clayton, J.A. Working Together to Address Women's Health in Research and Drug Development: Summary of the 2017 Women's Health Congress Preconference Symposium. *J. Womens Health* 27, 1195–1203 (2018).
- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 565–75 (2004).
- Fields, H.L., Basbaum, A.L. & Heinricher, M.M. Central nervous system mechanisms of pain modulation. En McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds). *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 5^a Ed. Elsevier, Edinburgh, 125–142 (2006).
- Fillingim, R.B., Maixner, W., Kincaid, S. & Silva, S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 75, 121–127 (1998).
- Fillingim, R.B., Edwards, R.R. & Powell, T. The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *Pain* 83, 415–425 (1999).
- Fillingim, R.B., Edwards, R.R. & Powell, T. Sex-dependent effects of reported familial pain history on recent pain complaints and experimental pain responses. *Pain* 86, 87–94 (2000).
- Fillingim, R.B. & Edwards, R.R. Is self-reported childhood abuse history associated with pain perception among healthy young women and men? *Clin. J. Pain* 2, 387–397 (2005).
- Fillingim, R.B., Kaplan, L., Staud, R., Ness, T.J., Glover, T.L., Campbell, C.M., Mogil, J.S. & Wallace, M.R. The A118G single nucleotide polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J. Pain* 6, 159–167 (2005).
- Fillingim, R.B., King, C.D., Riberio-Dasilva, M.C., Rahim-Williams, B. & Riley, J.L. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J. Pain* 10, 447–485 (2009).
- Finan, P.H., Quartana, P.J. & Smith, M.T. Positive and negative affect dimensions in chronic knee osteoarthritis: effects on clinical and laboratory pain. *Psychosomatic Medicine* 75, 463–470 (2013).
- Fish, E.N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 737–744 (2008).
- France, C.R. & Suchowiecki, S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 81, 77–84 (1999).
- Gagnon, M., Bergeron, M.J., Lavertu, G., Castonguay, A., Tripathy, S., Bonin, R.P., Perez-Sanchez, J., Boudreau, D., Wang, B., Dumas, L., Valade, I., Bachand, K., Jacob-Wagner, M., Tardif, C., Kianicka, I., Isenring, P., Attardo, G., Coull, J.A., De Koninck, Y. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases. *Nat. Med.* 19, 1524–1528 (2013).
- García-Esquinas, E., Rodríguez-Sánchez, I., Ortolá, R., Lopez-Garcia, E., Caballero, F.F., Rodríguez-Mañas, L., Banegas, J.R. & Rodríguez Artalejo, F. Gender

- differences in pain risk in the old age: magnitude and contributors. *Mayo Clin. Proc.* 94, 1707–1717 (2019).
- Gaumond, I., Arsenault, P. & Marchand, S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res.* 2, 105–111, 2005
- Ge, H.Y., 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* 110, 72–78 (2004).
- Gear, R.W., Gordon, N.C., Heller, P.H., Paul, S., Miaskowski, C. & Levine, J.D. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci. Lett.* 205, 207–209 (1996).
- Gear, R.W., Miaskowski, C., Gordon, N.C., Paul, S.M., Heller, P.H. & Levine, J.D. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Med.* 2, 1248–1250 (1999).
- Gijsbers, K. & Nicholson, F. Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Percept. Mot. Skills* 101, 803–807 (2005).
- Gilmore, W., Weiner, L.P. & Correale, J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J. Immunol.* 158, 446–451 (1997).
- Gioiosa, L., Chen, X., Watkins, R., Klanfer, N., Bryant, C.D., Evans, C.J. & Arnold, A.P. Sex chromosome complement affects nociception in tests of acute and chronic exposure to morphine in mice. *Horm. Behav.* 53, 124–130 (2008a).
- Gioiosa, L., Chen, X., Watkins, R., Umeda, E.A. & Arnold, A.P. Sex chromosome complement affects nociception and analgesia in newborn mice. *J. Pain* 9, 962–969 (2008b).
- Goffaux, P., Lafrenaye, S., Morin, M., Patural, H., Demers, G. & Marchand, S. Preterm births: can neonatal pain alter the development of endogenous gating systems? *Eur. J. Pain* 12, 945–951 (2008).
- Goffaux, P., Michaud, K., Gaudreau, J., Chalaye, P., Rainville, P. & Marchand, S. Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain* 152, 2065–2073 (2011).
- Gougeon, V., Gaumond, I., Goffaux, P., Potvin, S. & Marchand, S. Triggering descending pain inhibition by observing ourselves or a loved-one in pain. *Clin. J. Pain.* 32, 238–245 (2016).
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 136, 142–149 (2008).
- Granot, M., Somer, E., Zisman-Ilani, Y., Beny, A., Sadger, R., Mirkin, R., Moont, R. & Yovell, Y. Characteristics of response to experimental pain in sexually abused women. *Clin. J. Pain* 27, 616–622 (2011).
- Granot, M., Yovell, Y., Somer, E., Beny, A., Sadger, R., Uliel-Mirkin, R., Zisman-Ilani, Y. Trauma, attachment style, and somatization: a study of women with

- dyspareunia and women survivors of sexual abuse. *BMC Womens Health*. 18, 29 (2018).
- Greenspan, J.D., Craft, R.M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K.J., Fillingim, R.B., Gold, M.S., Holdcroft, A., Lautenbacher, S., Mayer, E.A., Mogil, J.S., Murphy, A.Z., Traub, R.J.; Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132 (Suppl. 1), S26–45 (2007).
- Greil, H. Patterns of sexual dimorphism from birth to senescence. *Coll. Antropol.* 30, 637–41 (2006).
- Griffin, R.S. & Clifford, J.W. Farmacología de la analgesia. En Golan, D.E., Tashjian, A.H., Armstrong, E.J., Armstrong, W.A. (Eds.). *Principios de farmacología: bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico*. 2ª Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 264–283 (2012).
- Guinsburg, R., Peres, C.D., De Almeida, M.F.B., Balda, R.D.X., Berenguel, R.C., Tonelotto, J. & Kopelman, B.I. Differences in pain expression between male and female newborn infants. *Pain* 85, 127–133 (2000).
- Gupta, A., Kilpatrick, L., Labus, J., Tillisch, K., Braun, A., Hong, J.Y., Ashe-McNalley, C., Naliboff, B. & Mayer, E.A. Early adverse life events and resting state neural networks in patients with chronic abdominal pain: Evidence for sex differences. *Psychosom. Med.* 76, 404–412 (2014).
- Hagiwara, H., Funabashi, T., Mitsushima, D. & Kimura, F. Effects of neonatal testosterone treatment on sex differences in formalin-induced nociceptive behavior in rats. *Neurosci. Lett.* 412, 264–267 (2007).
- Hamberg, K., Risberg, G., Johansson, E.E. & Westman, G. Gender bias in physicians' management of neck pain: a study of the answers in a Swedish national examination. *J. Womens Health Gend. Based Med.* 11, 653–66 (2002).
- Hanssen, M.M., Peters, M.L., Vlaeyen, J.W., Meevissen, Y.M. & Vancleef, L.M. Optimism lowers pain: evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain* 154, 53–58 (2013).
- Hassett, A.L. & Finan, P.H. The role of resilience in the clinical management of chronic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 20, 39 (2016).
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakca, S., Zohsel, K. & Flor, H. Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences. *Pain* 125, 278–285 (2006).
- Holtman, J.R. Jr. & Wala, E.P. Characterization of morphine-induced hyperalgesia in male and female rats. *Pain* 114, 62–70 (2005).
- Hucho, T.B., Dina, O.A., Kuhn, J. & Levine, J.D. Estrogen controls PKC ϵ -dependent mechanical hyperalgesia through direct action on nociceptive neurons. *Eur. J. Neurosci.* 24, 527–534 (2006).
- Inoue, K. Role of the P2X4 receptor in neuropathic pain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 47, 33–39 (2019).
- Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Compare. Data visualization. 2016. Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.

- Institute of Medicine. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* (National Academies Press, 2011).
- International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Available at: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677> (2011).
- International Association for the Study of Pain. *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised)*. Available at: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677> (2019).
- Jackson, T., Iezzi, T., Gunderson, J., Nagasaka, T. & Fritch, A. Gender differences in pain perception: the mediating role of self-efficacy beliefs. *Sex Roles* 47, 561–568 (2002).
- Jenewein, J., Moergeli, H., Wittmann, L., Buchi, S., Kraemer, B. & Schnyder, U. Development of chronic pain following severe accidental injury. Results of a 3-year follow-up study. *J. Psychosom. Res* 66, 119–126 (2009a).
- Jenewein, J., Wittmann, L., Moergeli, H., Creutzig, J. & Schnyder, U. Mutual influence of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic pain among injured accident survivors: a longitudinal study. *J. Trauma Stress* 22, 540–548. (2009b).
- Ji, R.R., Berta, T. & Nedergaard, M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 154 (Suppl. 1), S10–S28 (2013).
- Ji, R.R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N. & Maixner, W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* 129, 343–366 (2018).
- Jiang, Z.G., Dinov, I.D., Labus, J., Shi, Y.G., Zamanyan, A., Gupta, A., Ashe-McNalley, C., Hong, J.Y., Tillisch, K., Toga, A.W. & Mayer, E.A. Sex-Related Differences of Cortical Thickness in Patients with Chronic Abdominal Pain. *Plos One* 8(9):e73932 (2013).
- Jin, X. & Gereau, R.W.I. Acute p38-mediated modulation of tetrodotoxin-resistant sodium channels in mouse sensory neurons by tumor necrosis factor- α . *J. Neurosci.* 26, 246–255 (2006).
- Jones, A. & Zachariae, R. Gender, anxiety, and experimental pain sensitivity: An overview. *J. Am. Med. Women Assoc.* 57, 91–94 (2002).
- Joseph, E.K. & Levine, J.D. Sexual dimorphism in the contribution of protein kinase C isoforms to nociception in the streptozotocin diabetic rat. *Neuroscience* 120, 907–913 (2003).
- Joseph, E.K., Parada, C.A. & Levine, J.D. Hyperalgesic priming in the rat demonstrates marked sexual dimorphism. *Pain* 105, 143–150 (2003).
- Joseph, E.K. & Levine, J.D. Sexual dimorphism in endothelin-1 induced mechanical hyperalgesia in the rat. *Exp. Neurol.* 233, 505–512 (2012).
- Julius, D. & McCleskey, E.W. Cellular and molecular properties of primary afferent neurons. In McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds). *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 5^a Ed. Elsevier, Edinburgh, 135–48 (2006).

- Juni, A., Cai, M., Stankova, M., Waxman, A.R., Arout, C., Klein, G., Dahan, A., Hraby, V.J, Mogil, J.S. & Kest, B. Sex-specific mediation of opioid-induced hyperalgesia by the melanocortin-1 receptor. *Anesthesiology* 112, 181–188 (2010).
- Kaergaard, A., Hansen, A.M., Rasmussen, K. & Andersen, J.H. Association between plasma testosterone and work-related neck and shoulder disorders among female workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 26, 292–298 (2000).
- Kallai, I., Barke, A. & Voss, U. The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain* 112, 142–147 (2004).
- Kandasamy, R. & Price, T.J. The pharmacology of nociceptor priming. *Handb. Exp. Pharmacol.* 227, 15–37 (2015).
- Kavaliers, M. & Choleris, E. Sex differences in N-methyl-D-aspartate involvement in κ opioid and nonopioid predator-induced analgesia in mice. *Brain Res.* 768, 30–36 (1997).
- Kawi, J. Managing chronic pain in primary care. *Nurse Pract.* 41, 14–32 (2016).
- Keefe, F.J., Lefebvre, J.C., Egert, J.R., Affleck, G., Sullivan, M.J. & Caldwell, D.S. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain* 87, 325–334 (2000).
- Kepler, K.L., Kest, B., Kiefel, J.M., Cooper, M.L. & Bodnar R.J. Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34, 119–127 (1989).
- Khan, A., Khan, S. & Kim, Y.S. Insight into pain modulation: Nociceptors sensitization and therapeutic targets. *Curr. Drug Targets* 20, 775–788 (2019).
- Khasar, S.G., Dina, O.A., Green, P.G. & Levine, J.D. Estrogen regulates adrenal medullary function producing sexual dimorphism in nociceptive threshold and beta-adrenergic receptor-mediated hyperalgesia in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 21, 3379–3386 (2005).
- Klatzkin, R.R., Mechlin, B. & Girdler, S.S. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. *Eur. J. Pain* 14, 77–82 (2010).
- Klein, S.L., Schiebinger, L., Stefanick, M.L., Cahill, L., Danska, J., de Vries, G.J., Kibbe, M.R., McCarthy, M.M., Mogil, J.S., Woodruff, T.K. & Zucker, I. Sex inclusion in basic research drives discovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 5257–5258 (2015).
- Kroenke, K. & Spitzer, R.L. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms. *Psychosom. Med.* 60, 150–155 (1998).
- Kroner-Herwig, B., Gassmann, J., Tromsdorf, M. & Zahrend, E. The effects of sex and gender role on responses to pressure pain. *Psychosoc. Med.* 9, Doc01 (2012).
- Krzanowska, E.K., Ogawa, S., Pfaff, D.W. & Bodnar, R.J. Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. *Brain Res.* 929, 1–9 (2002).
- 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.* 66, 179–188 (2005).
- Labombarda, F., Gonzalez, S., Lima, A., Roig, P., Guennoun, R., Schumacher, M. & De Nicola, A.F. Progesterone attenuates astro- and microgliosis and enhances

- oligodendrocyte differentiation following spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 231, 135–146 (2011).
- Labus, J.S., Gupta, A., Coveleskie, K., Tillisch, K., Kilpatrick, L., Jarcho, J., Feier, N., Bueller, J., Stains, J., Smith, S., Suyenobu, B., Naliboff, B. & Mayer, E.A. Sex differences in emotion-related cognitive processes in irritable bowel syndrome and healthy control subjects. *Pain* 154, 2088–2099 (2013).
- LaCroix-Fralish, M.L., Tawfik, V.L. & DeLeo, J.A. The organizational and activational effects of sex hormones on tactile and thermal hypersensitivity following lumbar nerve root injury in male and female rats. *Pain* 114, 71–80 (2005).
- Lamm, C., Decety, J. & Singer, T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54, 2492–2502 (2011).
- Langford, D.L., Tuttle, A.H., Brown, K., Deschenes, S., Fischer, D.B., Mutso, A., Root, K.C., Sotocinal, S.G., Stern, M.A., Mogil, J.S. & Sternberg, W.F. Social approach to pain in laboratory mice. *Social Neurosci.* 5, 163–170 (2009).
- Langford, D.L., Tuttle, A.H., Briscoe, C., Harvey-Lewis, C., Baran, I., Gleeson, P., Fischer, D.B., Buonora, M., Sternberg, W.F. & Mogil, J.S. Varying perceived social threat modulates pain behavior in male mice. *J. Pain* 12, 125–132 (2011).
- LaPrairie, J.L. & Murphy, A.Z. Female rats are more vulnerable to the long-term consequences of neonatal inflammatory injury. *Pain* 132 (Suppl.1), S124–33 (2007).
- Lau, B.K. & Vaughan, C.W. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 29, 159–164 (2014).
- Lautenbacher, S. & Rollman G.B. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin. J. Pain* 13, 189–96 (1994).
- LeResche, L. Gender considerations in the epidemiology of chronic pain In: Crombie I.K., Ed. *Epidemiology of Pain*. Seattle: IASP Press 43–52 (1999).
- LeResche, L., Manc, L.A., Drangsholt, M.T., Saunders, K. & Korff, M.V. Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain* 118, 201–209 (2005).
- Leshner, A.I. & Collier, G. The effects of gonadectomy on the sex differences in dietary self-selection patterns and carcass compositions of rats. *Physiol. Behav.* 11, 671–676 (1973).
- Levine, F.M. & De Simone, L.L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain* 44, 69–72 (1991).
- Li, J., Simone, D.A. & Larson, A.A. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 79, 75–82 (1999).
- Li, L., Hao, J.X., Fredholm, B.B., Schulte, G., Wiesenfeld-Hallin, Z. & Xu, XJ. Peripheral adenosine A2A receptors are involved in carrageenan-induced mechanical hyperalgesia in mice. *Neuroscience* 170, 923–928 (2010).
- Lier, R., Nilsen, T.I. & Mork, P.J. Parental chronic pain in relation to chronic pain in their adult offspring: family-linkage within the HUNT Study, Norway. *BMC Public Health* 14, 797 (2014).

- Lipton, R.B., Stewart, W.F., Diamond, S., Diamond, M.L. & Reed, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. *Headache* 41, 646–657 (2001).
- Liu, J.X., Qin, W., Nan, J.F., Li, J., Yuan, K., Zhao, L., Zeng, F., Sun, J.B., Yu, D.H., Dong, M.H., Liu, P., von Deneen, K.M., Gong, Q.Y., Liang, F.R., & Tian, J. Gender-Related Differences in the Dysfunctional Resting Networks of Migraine Suffers. *Plos One* 6(11):e27049 (2011a).
- Liu, N.J., Chakrabarti, S., Schnell, S., Wessendorf, M. & Gintzler A.R. Spinal synthesis of estrogen and concomitant signaling by membrane estrogen receptors regulate spinal κ - and μ -opioid receptor heterodimerization and female-specific spinal morphine antinociception. *J. Neurosci.* 31, 11836–11845 (2011b).
- Loyd, D.R., Wang, X., & Murphy, A.Z. Sex differences in the μ -opioid receptor opioid expression in the rat midbrain periaqueductal grey are essential for eliciting sex differences in morphine analgesia. *J. Neurosci.* 28, 14007–14017 (2008).
- Loyd, D.R. & Murphy, A.Z. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp. Neurol.* 259, 57–63 (2014).
- Lynch, A.M., Kashikar-Zuck, S., Goldschneider, K.R. & Jones, B.A. Sex and age differences in coping styles among children with chronic pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 33, 208–216 (2007).
- Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R. & Borsook, D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia* 32, 607–620 (2012a).
- Maleki, N., Linnman, C., Brawn, J., Burstein, R., Becerra, L. & Borsook, D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain* 135, 2546–2559 (2012b).
- Maneyapanda, S.B. & Venkatasubramanian, A. Relationship between significant perinatal events and migraine severity. *Pediatrics* 116, e555–e558 (2005).
- Mannino, C.A., South, S.M., Quinones-Jenab, V. & Inturrisi, C.E. Estradiol replacement in ovariectomized rats is antihyperalgesic in the formalin test. *J. Pain* 8, 334–342 (2007).
- Mannisto, P.T. & Kaakkola, S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol. Rev.* 51, 593–628 (1999).
- Mapplebeck, J.C.S., Lorenzo, L.E., Lee, K.Y., Gauthier, C., Muley, M.M., De Koninck, Y., Prescott, S.A. & Salter, M.W. Chloride Dysregulation through Downregulation of KCC2 Mediates Neuropathic Pain in Both Sexes. *Cell Rep.* 28, 590–596 (2019).
- Marcus, S.M., Young, E.A., Kerber, K.B., et al. Gender differences in depression: findings from the STAR*D study. *J. Affect. Disord.* 87, 141–150 (2005).
- Marcus, S.M., Kerber, K.B., Rush, A.J., et al. Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Compr. Psychiatry* 49, 238–246 (2008).
- Martin, V.T. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend. Med.* 6, 168–192 (2009).

- Masuda, T., Ozono, Y., Mikuriya, S., Kohro, Y., Tozaki-Saitoh, H., Iwatsuki, K., Uneyama, H., Ichikawa, R., Salter, M.W., Tsuda, M. & Inoue, K. Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain. *Nat. Commun.* 7, 12529 (2016).
- McCarthy, M.M., Arnold, A.P., Ball, G.F., Blaustein, J.D. & De Vries, G.J. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J. Neurosci.* 32, 2241–2247 (2012).
- McMahon, S.B., Bennett, D.H.L. & Bevan, S.J. Inflammatory mediators and modulators of pain. En McMahon, S.B., Koltzenburg, M. (Eds). *Wall & Melzack's Textbook of Pain*. 5^a Ed. Elsevier, Edinburgh, 49–72 (2006).
- Meints, S.M. & Edwards, R.R. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 87, 168–182 (2018).
- Micevych, P. & Sinchak, K. Temporal and concentration-dependent effects of oestradiol on neural pathways mediating sexual receptivity. *J. Neuroendocrinol.* 25, 1012–1023 (2013).
- Miller, M.M., Allison, A., Trost, Z., De Ruddere, L., Wheelis, T., Goubert, L. & Hirsh A.T. Differential Effect of Patient Weight on Pain-Related Judgements About Male and Female Chronic Low Back Pain Patients. *J. Pain* 19, 57–66 (2018).
- Miller, P.L. & Ernst, A.A. Sex differences in analgesia: A randomized trial of mu versus kappa opioid agonists. *South Med. J.* 97, 35–41 (2004).
- Mitrovic, I., Margeta-Mitrovic, M., Bader, S., Stoffel, M., Jan, L.Y. & Basbaum, A.I. Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opiate and α 2-adrenergic analgesia and analgesic sex differences. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 100, 271–276 (2003).
- Mode, A. & Gustafsson, J. Sex and the liver: a journey through five decades. *Drug Metab. Rev.* 38, 197–207 (2006).
- Mogil, J.S., Sternberg, W.F., Kest, B., Marek, P. & Liebeskind, J.C. Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain* 53, 17–25 (1993).
- Mogil, J.S., Chesler, E.J., Wilson, S.G., Juraska, J.M. & Sternberg, W.F. Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24, 375–389 (2000).
- Mogil, J.S., Wilson, S.G., Chesler, E.J., Rankin, A.L., Nemmani, K.V. & Lariviere, W.R. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4867–4872 (2003).
- Mogil, J.S. & Chanda, M.L. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 117, 1–5 (2005).
- Mogil, J.S., Ritchie, J., Smith, S.B., Strasburg, K., Kaplan, L., Wallace, M.R., Romberg, R.R., Bijl, H., Sarton, E.Y., Fillingim, R.B. & Dahan, A. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J. Med. Genet.* 42, 583–587 (2005).
- Mogil, J.S. Sorge, R.E., LaCroix-Fralish, M.L., Smith, S.B., Fortin, A., Sotocinal, S.G., Ritchie, J., Austin, J.S., Schorscher-Petcu, A., Melmed, K., Czerminski, J.,

- Bit tong, R.A., Mokris, J.B., Neubert, J.K., Campbell, C.M., Edwards, R.R., Campbell, J.N., Crawley, J.N., Lariviere, W.R., Wallace, M.R., Sternberg, W.F., Balaban, C.D., Belfer, I. & Fillingim, R.B. Pain sensitivity and vasopressin analgesia are mediated by a gene–sex–environment interaction. *Nature Neurosci.* 14, 1569–1573 (2011).
- Mogil, J.S. Equality need not be painful. *Nature* 535, S7 (2016).
- Mogil, J.S. Sex-based divergence of mechanisms underlying pain and pain inhibition. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 23, 113–117 (2018).
- Morris, M.E., Lee, H.J. & Predko, L.M. Gender differences in the membrane transport of endogenous and exogenous compounds. *Pharmacol. Rev.* 55, 229–40 (2003).
- Myers, C.D., Riley, J.L. 3rd & Robinson, M.E. Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin. J. Pain* 19, 225–232 (2003).
- Naliboff, B.D., Berman, S., Chang, L., Derbyshire, S.W.G., Suyenobu, B., Vogt, B.A., Mandelkern, M. & Mayer, E.A. Sex-related differences in IBS patients: Central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 124, 1738–1747 (2003).
- Nandi, M., Schreiber, K.L., Martel, M.O., Cornelius, M., Campbell, C.M., Haythornthwaite, J.A. et al. Sex differences in negative affect and postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty. *Biol. Sex Differ.* 10, 23 (2019).
- Nassar, M.A., Stirling, L.C., Forlani, G., Baker, M.D., Matthews, E.A., Dickenson, A.H. & Wood J.N. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 12706–12711 (2004).
- Negus, S.S. & Mello, N.K. Opioid antinociception in ovariectomized monkeys: comparison with antinociception in males and effects of estradiol replacement. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290, 1132–1140 (1999).
- Nemmani, K.V.S., Grisel, J.E., Stowe, J.R., Smith-Carliss, R. & Mogil, J.S. Modulation of morphine analgesia by site-specific N-methyl- D-aspartate receptor antagonists: dependence on sex, site of antagonism, morphine dose, and time. *Pain* 109, 274–283 (2004).
- Neziri, A.Y. et al. Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *Eur. J. Pain* 15, 376–383 (2011).
- Nielsen, C.S., Stubhaug, A., Price, D.D., Vassend, O., Czajkowski, N. & Harris, J.R. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 136, 21–29 (2008).
- Niesters, M. et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 151, 61–68 (2010).
- Norbury, T.A., MacGregor, A.J., Urwin, J., Spector, T.D. & McMahon, S.B. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain* 130, 3041–3049 (2007).
- Okusogu, C. & Colloca, L. Placebo hypoalgesia: above and beyond expectancy and conditioning. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 26, 75–81 (2019).

- Olsen, M.B., Jacobsen, L.M., Schistad, E.I., Pedersen, L.M., Rygh, L.J., Roe, C. & Gjerstad, J. Pain Intensity the First Year after Lumbar Disc Herniation Is Associated with the A118G Polymorphism in the Opioid Receptor Mu 1 Gene: Evidence of a Sex and Genotype Interaction. *J. Neurosci.* 2012; 32, 9831–9834 (2012).
- Paige, C., Maruthy, G.B., Mejia, G., Dussor, G. & Price, T. Spinal inhibition of P2XR or p38 signaling disrupts hyperalgesic priming in male, but not female, mice. *Neuroscience*, 133–142 (2018).
- Paulson, P.E., Minoshima, S., Morrow, T.J., Casey, K.L. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 76, 223–229 (1998).
- Perkins, M.N. & Kelly, D. Interleukin-1 β induced-desArg⁹ bradykinin mediated thermal hyperalgesia in the rat. *Neuropharmacology* 33, 657– 660 (1994).
- Pfaus, J.G. & Gorzalka, B.B. Opioids and sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 11, 1–34 (1987).
- Popescu, A., LeResche, L, Truelove, E.L. & Drangsholt, M.T. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain* 150, 309-318 (2010).
- Prendergast, B.J., Onishi, K.G. & Zucker, I. Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 40, 1–5 (2014).
- Price, T.J. & Prescott, S.A. Inhibitory regulation of the pain gate and how its failure causes pathological pain. *Pain* 156, 789–792 (2015).
- Prossnitz, E.R. & Barton, M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 715–726 (2011).
- Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L.A., Dion, D., Dupuis, G. & Choinière, M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception — part 1: are there really differences between women and men? *Pain* 153, 602–618 (2012a).
- Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L.A., Dion, D., Dupuis, G. & Choinière, M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception — part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 153, 619–635 (2012b).
- Regitz-Zagrosek, V. Sex and gender differences in health. *EMBO Rep.* 13, 596–603 (2012).
- Reichling, D.B. & Levine, J.D. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci.* 32, 611–618 (2009).
- Ren, K. & Dubner, R. Central nervous system plasticity and persistent pain. *J. Orofac. Pain* 13, 155–163 (1999).
- Rezaei, T., Hirschberg, A.L., Carlström, K. & Ernberg, M. The influence of menstrual phases on pain modulation in healthy women. *J. Pain* 13, 646–655 (2012).
- Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Nguyen, M.A. & Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42, 579–587 (2005).

- Riazi, K., Galic, M.A., Kuzmiski, J.B., Ho, W., Sharkey, K.A. & Pittman, Q.J. Microglial activation and TNF α production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 17151–17156 (2008).
- Robin, O., Vinard, H., Vernet-Maury, E. & Saumet, J.L. Influence of sex and anxiety on pain threshold and tolerance. *Funct. Neurol.* 2, 173–179 (1987).
- Robinson, M.E., Riley J.L., 3rd, Myers, C.D., Papas, R.K., Wise E.A., Waxenberg, L.B. & Fillingim, R.B. Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. *J. Pain* 2, 251–257 (2001).
- Robinson, M.E., Dannecker, E.A., George, S.Z., Otis, J., Atchison, J.W. & Fillingim R.B. Sex differences in the associations among psychological factors and pain report: a novel psychophysical study of patients with chronic low back pain. *J. Pain* 6, 463–470 (2005).
- Robinson, D.L. Jr., Nag, S. & Mokha, S.S. Estrogen facilitates and the kappa and mu opioid receptors mediate antinociception produced by intrathecal (-)-pentazocine in female rats. *Behav. Brain Res.* 312, 163–168 (2016).
- Rosen, S., Ham, B. & Mogil, J.S. Sex Differences in neuroimmunity and pain. *J. Neurosci. Res.* 95, 500–508 (2017).
- Rosenstiel, A.K. & Keefe, F.J. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: Relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain* 3, 1–8 (1983).
- Roth-Isigkeit, A., Thyen, U., Raspe, H.H., Stöven H. & Schmucker, P. Reports of pain among German children and adolescents: an epidemiological study. *Acta Paediatr.* 93, 258–263 (2004).
- Rovner, G.S., Sunnerhagen, K.S., Björkdahl, A., Gerdle, B., Börsbo, B., Johansson, F., Gillanders, D. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS One* 12, e0175737 (2017).
- Ruau, D., Liu, L.Y., Clark, J.D., Angst, M.S. & Butte, A.J. Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records. *J. Pain* 13, 228–234 (2012).
- Samad, T.A., Moore, K.A., Sapirstein, A., Billet, S., Allchorne, A., Poole, S., Bonventre, J.V. & Woolf C.J. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 410, 471–475 (2001).
- Sanford, S.D., Kersh, B.C., Thorn, B.E., Rich, M.A. & Ward, L.R. Psychosocial mediators of sex differences in pain responsivity. *J. Pain* 3, 58–64 (2002).
- Sarlani, E. & Greenspan, J.D. Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. *Pain* 97, 163–169 (2002).
- Sarlani, E., Grace, E.G., Reynolds, M.A. & Greenspan, J.D. Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. *Pain* 109, 115–123 (2004).
- Sarlani, E., Garrett, P.H., Grace, E.G. & Greenspan, J.D.. Temporal summation of pain characterizes women but not men with temporomandibular disorders. *J. Orofac. Pain* 21, 309–317 (2007).

- Shansky, R.M. Are hormones a “female problem” for animal research? *Science* 364, 825–826 (2019).
- Sherman, J.J. & LaResche, L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291, R245–R256 (2006).
- Sherman, S.E., Luo, L. & Dostrovsky, J.O. Altered receptive fields and sensory modalities of rat VPL thalamic neurons during spinal strychnine-induced allodynia. *J. Neurophysiol.* 78, 2296–2308 (1997).
- Silva, R.L., Lopes, A.H., Guimarães, R.M. & Cunha, T.M. CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: Role in peripheral and central sensitization. *Neurobiol. Dis.* 105, 109–116 (2017).
- Simons, S.H.P., van Dijk, M., Anand, K.S., Roofthoof D., van Lingen, R.A. & Tibboel, D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 157, 1058–1064 (2003).
- Smith, D., Wilkie, R., Uthman, O., Jordan, J.L. & McBeth, J. Chronic pain and mortality: a systematic review. *Plos One* 9(6):e99048 (2014).
- Smith, J.A., Das, A., Butler, J.T., Ray, S.K. & Banik, N.L. Estrogen or estrogen receptor agonist inhibits lipopolysaccharide-induced microglial activation and death. *Neurochem. Res.* 36:1587–1593 (2010).
- Sorge, R.E., LaCroix-Fralish, M.L., Tuttle, A.H., Sotocinal, S.G., Austin, J.S., Ritchie, J., Chanda, M.L., Graham, A.C., Topham, L., Beggs, S., Salter, M.W. & Mogil, J.S. Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice. *J. Neurosci.* 31, 15450–15454 (2011).
- Sorge, R.E., Martin, L.J., Isbester, K.A., Sotocinal, S.G., Rosen, S., Tuttle, A.H., Wieskopf, J.S., Acland, E.L., Dokova, A., Kadoura, B., Leger, P., Mapplebeck, J.C., McPhail, M., Delaney, A, Wigerblad, G., Schumann, A.P., Quinn, T., Frasnelli, J., Svensson, C.I., Sternberg, W.F. & Mogil, J.S. Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nat. Methods* 11, 629–32 (2014).
- Sorge, RE, Mapplebeck, JC, Rosen, S, Beggs, S, Taves, S, Alexander, JK, Martin, LJ, Austin, J.S., Sotocinal, S.G., Chen, D., Yang, M., Shi, X.Q., Huang, H., Pillon, N.J., Bilan, P.J., Tu, Y., Klip, A., Ji, R.R., Zhang, J., Salter, M.W. & Mogil, J.S. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 18, 1081–1083 (2015).
- South, S.M., Edwards, S.R. & Smith, M.T. Antinociception versus serum concentration relationships following acute administration of intravenous morphine in male and female Sprague-Dawley rats: differences between the tail flick and hot plate nociceptive tests. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36, 20–8 (2009).
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P. & Price, D.D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 91, 165–75 (2001).
- Staud, R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev. Neurother.* 12, 577–585 (2012).
- Stein, C. Pain inhibition by opioids-new concepts. *Anaesthetist* 68, 97–103 (2019).

- Sternberg, W.F., Mogil, J.S., Kest, B., Page, G.G., Leong, Y., Yam, V. & Liebeskind, J.C. Neonatal testosterone exposure influences neurochemistry of non-opioid swim stress-induced analgesia in adult mice. *Pain* 63, 321–326 (1995).
- Sternberg, W.F. Sex differences in the effects of prenatal stress on stress-induced analgesia. *Physiol. Behav.* 68, 63–72 (1999).
- Sternberg, W.F., Smith, L. & Scorr, L. Nociception and antinociception during the first week of life in mice: sex differences and test dependence. *J. Pain* 5, 420–426 (2004).
- Straub, R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr. Rev.* 28, 521–574 (2007).
- Straube, T., Schmidt, S., Weiss, T., Mentzel, H.-J. & Miltner, W.H.R. Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Hum. Brain Mapp.* 30, 689–698 (2009).
- Stutts, L.A., Hirsh, A.T., George, S.Z. & Robinson, M.E. Investigating patient characteristics on pain assessment using virtual human technology. *Eur. J. Pain* 14, 1040–1045 (2010).
- Sweitzer, S. & De Leo, J. Propentofylline: glial modulation, neuroprotection, and alleviation of chronic pain. *Handb. Exp. Pharmacol.* 200, 235–50 (2011).
- Tawfik, V.L., Nutile-McMenemy, N., LaCroix-Fralish, M.L. & DeLeo, J.A. Efficacy of propentofylline, a glial modulating agent, on existing mechanical allodynia following peripheral nerve injury. *Brain. Behav. Immun.* 21, 238–246 (2007).
- Teepker, M., Peters, M., Vedder, H., Schepelmann, K. & Lautenbacher, S. Menstrual variation in experimental pain: correlation with gonadal hormones. *Neuropsychobiology* 61, 131–140 (2010).
- Tershner, S.A., Mitchell, J.M. & Fields, H.L. Brainstem pain modulating circuitry is sexually dimorphic with respect to μ and κ opioid receptor function. *Pain* 85, 153–159 (2000)
- Thomas, J., Mustafa, S., Johnson, J., Nicotra, L. & Hutchinson, M. The relationship between opioids and immune signalling in the spinal cord. *Handb. Exp. Pharmacol.* 227, 207–238 (2015).
- Thompson, T., Keogh, E., French, C.C. & Davis, R. Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli. *Pain* 134, 187–196 (2008).
- Tonsfeldt, K.J., Suchland, K.L., Beeson, K.A., Lowe, J.D., Li, M.-H. & Ingram, S.L. Sex differences in GABAA signaling in the periaqueductal gray induced by persistent inflammation. *J. Neurosci.* 36, 1669–1681 (2016).
- Tracey, I. Imaging pain. *Br. J. Anaesth.* 101, 32–39 (2008).
- Traub, R.J. & Ji, Y. Sex differences and hormonal modulation of deep tissue pain. *Front. Neuroendocrinol.* 34, 350–366 (2013).
- Tsantoulas, C. & McMahon, S.B. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci.* 37, 146–158 (2014).
- Tsay, A., Allen, T.J., Proske, U. & Giummarra, M.J. Sensing the body in chronic pain: a review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 221–232 (2015).

- Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Mizokoshi, A., Kohsaka, S., Salter, M.W. & Inoue, K. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 424, 778–783 (2003).
- Ulmann, L., Hatcher, J.P., Hughes, J.P., Chaumont, S., Green, P.J., Conquet, F., Buell, G.N., Reeve, A.J., Chessell, I.P. & Rassendren, F. Upregulation of P2X4 receptors in spinal microglia after peripheral nerve injury mediates BDNF release and neuropathic pain. *J. Neurosci.* 28, 11263–11268 (2008).
- Unruh, A.M. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65, 123–167 (1996).
- 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.* 6, 18980 (2016).
- Vambheim, S.M. & Flaten, M.A. A systematic review of sex differences in the placebo and the nocebo effect. *J. Pain Res.* 10, 1831–1839 (2017).
- van Wijk, G. & Veldhuijzen, D.S. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J. Pain* 11, 408–419 (2010).
- Vasudevan, N. & Pfaff, D.W. Non-genomic actions of estrogens and their interaction with genomic actions in the brain. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 238–257 (2008).
- Veldhuijzen, D.S., Keaser, M.L., Traub, D.S., Zhuo, J., Gullapalli, R.P. & Greenspan, J.D. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle-dependent modulation of pain-related brain activation. *Pain* 154, 548–559 (2013).
- Verriotis, M., Jones, L., Whitehead, K., Laudiano-Dray, M., Panayotidis, I., Patel, H., Meek, J., Fabrizi, L. & Fitzgerald, M. The distribution of pain activity across the human neonatal brain is sex dependent. *Neuroimage* 178, 69–77 (2018).
- Vincent, K., Warnaby, C., Stagg, C.J., Moore, J., Kennedy, S. & Tracey, I. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. *Pain* 154, 515–524 (2013).
- Wager, T.D., Atlas, L.Y., Lindquist, M.A., Roy, M., Woo, C.W. & Kross, E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N. Engl. J. Med.* 368, 1388–1397 (2013).
- Walsh, J., Eccleston, C. & Keogh, E. Sex differences in the decoding of pain-related body postures. *Eur. J. Pain* 21, 1668–1677 (2018).
- Watkins, L.R., Martin, D., Ulrich, P., Tracey, K.J. & Maier, S.F. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain* 71, 225–235 (1997).
- Waxman, A.R., Juni, A., Kowalczyk, W., Arout C., Sternberg, W.F. & Kest, B. Progesterone rapidly recruits female-typical opioid-induced hyperalgesic mechanisms. *Physiol. Behav.* 101, 759–763 (2010).
- Wei, F., Guo, W., Zou, S., Ren, K. & Dubner, R. Supraspinal glialneuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *J. Neurosci.* 28, 10482–10495 (2008).

- Weimer, K., Colloca, L. & Enck, P. Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. *Gerontology* 61, 97–108 (2015).
- Weisz, J. & Ward, I.L. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology* 106, 306–316 (1980).
- Wise, E.A., Price, D.D., Myers, C.D., Heft, M.W. & Robinson, M.E. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 96, 335–342 (2002).
- Woolf, C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2–15 (2011).
- World Economic Forum. The Global Gender Gap Report 2018. <https://es.weforum.org/reports/the-global-gender-gap-report-2018>
- Wuest, J., Ford-Gilboe, M., Merritt-Gray, M., et al. Pathways of chronic pain in survivors of intimate partner violence. *J. Womens Health (Larchmt)* 19, 1665–1674 (2010).
- Wuest, J., Merritt-Gray, M., Ford-Gilboe, M., Lent, B., Varcoe, C. & Campbell, J.C. Chronic pain in women survivors of intimate partner violence. *J. Pain* 9, 1049–1057 (2008).
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.A. & Granot, M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 138, 22–28 (2008).
- Yarnitsky, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 23, 611–615 (2010).
- You, D.S., Albu, S., Lisenbardt, H. & Meagher, M.W. Cumulative childhood adversity as a risk factor for common chronic pain conditions in young adults. *Pain Med.* 20, 486–494 (2019).
- Zamponi, G.W., Lewis, R.J., Todorovic, S.M., Americ, S.P. & Snutch, T.P.. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain pathways. *Brain Res. Rev.* 60, 84–89 (2009).
- Zhou, Q., Price, D.D., Callam, C.S., Woodruff, M.A. & Verne, G.N.. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor on temporal summation of second pain (wind-up) in irritable bowel syndrome. *J. Pain* 12, 297–303 (2011).

**3. CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL**

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. y Excmos. Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores,

Como miembro de esta Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España me cabe hoy, y ahora, el privilegiado encargo de la Junta de Gobierno de contestar al discurso de ingreso como Académico de Número, en tan docta corporación, del Doctor Antonio Rodríguez Artalejo para ocupar la Medalla Número 7 de Ciencias Afines a la Farmacia. Resulta especialmente gratificante este honroso cometido pues aunque la brillante personalidad y logros científicos y académicos del Dr. Rodríguez Artalejo son bien conocidos por los aquí presentes, por su amplia participación en las actividades de esta Academia, este acto me permite resaltar los méritos que avalan su trayectoria vital y profesional, que me propongo sean absolutamente exactos, aun a sabiendas de mi afecto y gran amistad.

3.1. La trayectoria vital del Dr. Antonio Rodríguez Artalejo

Permítanme mencionar algunos datos de la biografía del Dr. Rodríguez Artalejo. Nació en Madrid el 3 de mayo de 1960. Su padre, el Dr. Maximiano Rodríguez López, era profesor y un reconocido investigador del Instituto Gregorio Marañón del CSIC, con importantes contribuciones de gran originalidad en endocrinología, y microbiología con una visión pluridisciplinar de la ciencia. La calidad de sus descubrimientos queda patente por las excelentes revistas en las que publicó, entre ellas tres en la revista Nature consecutivas en los años 1962, 1963 y 1964, entre otras muchas de gran nivel. Era de origen zamorano, austero y muy trabajador, siempre inculcó el valor del estudio y la curiosidad por las ciencias de la vida a sus tres hijos, ya que desde muy pequeños los llevaba, de vez en cuando, a visitar su laboratorio. Su madre Magdalena Artalejo Pedrad, licenciada en historia, mujer de gran cultura y sensibilidad, profesora dedicada a la docencia, era a la vez de gran firmeza y seriedad, cuando de los estudios de sus hijos se trataba. Sin olvidar que formaba un binomio con su hermana Pilar, también profesora, gran comunicadora e igualmente exigente. Madre y tía, o segunda madre como, reconoce el Dr. Rodríguez Artalejo, en medio de un gran cariño, no dejaban que los talentosos trillizos se despistaran. Lo que a veces debió de resultar difícil, pues como todos los niños eran muy vitales y algo revoltosos, pero muy buenos estudiantes. Los tres hermanos M^a Cristina, Fernando y Antonio Rodríguez Artalejo, entraron en la exigente Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, que ya por entonces seleccionaba por los mejores expedientes del país.

No podría olvidar en este apartado recordar que mi amistad con los tres hermanos Rodríguez Artalejo data de una fecha temprana, del curso 1977-1978, que fue el mismo año de mi llegada a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

(UAM), como Profesor Titular, anterior denominación de Profesor Adjunto Numerario. En ese año, los tres hermanos inician sus estudios de Medicina y al acabar sus exámenes de Junio se apuntaron como alumnos internos al laboratorio del Profesor Sols, quien me los recomendó encarecidamente. Eran los alumnos que todo profesor anhela, inteligentes, trabajadores y motivados, esto ocurría hace 41 años, en Junio de 1978.

Los tres hermanos, M^a Cristina, Fernando y Antonio Rodríguez Artalejo, se licenciaron en Medicina en el mes de Julio de 1983, con excelentes calificaciones. Yo estaba por entonces como Catedrático de Bioquímica en el Departamento inter-facultativo de la Universidad de Murcia y les había perdido un poco la pista, pero pronto retomé los contactos al volver a Madrid, a la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (UCM).

El Dr. Rodríguez Artalejo tuvo la inmensa suerte de encontrar a la compañera de toda su vida, su esposa M^a Esther Cabrero Loinaz, que es Dra. en Ciencias Químicas, aunque su actividad laboral de ha desarrollado en la industria farmacéutica. Esther, ha sido la cómplice perfecta y de gran ayuda en los momentos más difíciles del desarrollo de la carrera científica, docente y profesional de su esposo, proporcionando el sosiego, el buen humor y la sonrisa que ahora se ve multiplicada en sus hijos Martín y Nicolás.

Antonio es una persona muy discreta y familiar, amante de la buena literatura, que gusta de hacer viajes en familia por los rincones de España y del extranjero, y de los pocos profesores, que por el momento, tienen una bicicleta en su despacho, en la que va a los distintos pabellones y facultades de la Complutense en donde las distancias se miden en kilómetros para cada gestión a realizar, o reunión a la que asistir. No tengo duda que con su mente científica, piense que también está ayudando a evitar el cambio climático.

Antes de finalizar este apartado de la trayectoria vital de nuestro beneficiario, como en muchos momentos he hablado de los trillizos, he de señalar que los tres han hecho carrera docente e investigadora: La Dra Cristina Rodríguez Artalejo es también farmacóloga, con una brillante carrera en los Estados Unidos, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Wayne State University de Detroit, con importantes contribuciones a la farmacología y fisiología de canales iónicos. Su hermano, Fernando Rodríguez Artalejo es un reconocido investigador y Catedrático del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, de la que fue su facultad cuando estudiante, la Facultad de Medicina de la UAM.

Siguiendo con Antonio, cabe destacar su sentido del humor, educado, sofisticado y con el valor añadido en complejidad que da el pensamiento científico, lo que obliga a darle vueltas a las frases y ver las facetas ocultas de sus palabras. Eso lo sabemos muy

bien los que pertenecemos al club de gallegos y asimilados de la UCM, al que pertenece Antonio y que de tiempo en tiempo celebra una comida de estilo galaico. A la que nunca faltaba nuestro compañero y amigo entrañable, el Dr. Pintor, Suso. Gran animador de estos ágapes, quien hasta el último momento bromeaba y competía con Antonio por las frases más ingeniosas, con más dobles sentidos y más originales. Así, en esas comidas fraternales abríamos nuestra mente y despertábamos a la alegría y el disfrute de la inteligencia.

Antonio es además para nuestro grupo de investigación en neurociencias de la Facultad de Veterinaria, el faro y referente tecnológico de las complejas técnicas electrofisiológicas, del “patch-clamp” y otras muchas variantes. Siempre que hemos acudido a pedirle ayuda, la hemos tenido del modo más generoso. Todo ello ha hecho que sea una persona referente de buen hacer, de concordia y entendimiento y muy apreciada en todos los órdenes.

3.2. La trayectoria científica y docente del Dr. Antonio Rodríguez Artalejo

El Dr. Rodríguez Artalejo es Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia desde el año 2004. Es Catedrático de Farmacología en la Facultad de Veterinaria desde el año 2000. Pertenece a la Sección Departamental de Farmacología y Toxicología que desde hace 2 años forma parte de un gran departamento inter-facultativo de Farmacología de la UCM. Universidad a la que se incorporó en Julio del año 2000, después de un intenso periplo científico y vital.

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid en Junio de 1983, recibe el máximo honor del Premio Extraordinario de la Licenciatura. Y también el Premio de Licenciatura del Colegio de Médicos de Madrid por las mejores calificaciones entre todos los licenciados madrileños de 1983.

Antonio tenía y tiene una profunda vocación investigadora y capacidad intelectual, capaz de resistir las precariedades de los becarios, en sus inicios, y también de los investigadores y docentes, en etapas más tardías, que son recurrentes en nuestro país. Ese sentimiento de necesaria resistencia y valor es expresado con gran belleza y precisión por el gran escritor Juan Goytisolo. Tomo prestadas sus palabras del poema el *canto rodado*:

“Como la piedra amigos,
Como el canto rodado,
En perpetuo combate,
Con el agua y los años.
Puros y resistentes,

Terribles, obstinados.”

Creo que estos versos lo definen bastante bien. Sin duda su inteligencia, vocación y obstinación, le ayudarían a superarlo todo y tuvo la suerte de encontrar en su camino excelentes maestros que guiaron sus primeros pasos, concretamente en el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la UAM.

Sus directores de Tesis, Don Pedro Sánchez y Doña Carmen Montiel, que es farmacéutica, ambos catedráticos del prestigioso Departamento de Farmacología y Terapéutica, fueron sus mentores, junto con el Profesor Antonio García, también Catedrático en el mismo departamento. Ya antes de acabar la licenciatura Antonio trabajaba como alumno interno en el Departamento y presenta en septiembre de 1983 la Tesina titulada: "*Un receptor dopaminérgico modula la liberación de catecolaminas en la médula adrenal*" que obtuvo la calificación de Sobresaliente y obteniendo así el Grado de Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la UAM.

Tres meses más tarde, en enero de 1984, le conceden una beca del Plan de Formación del Personal Investigador (PFPI), que le financiaría desde enero de 1984 hasta diciembre de 1987. Realiza su tesis doctoral en un tema absolutamente novedoso y prometedor en aquellos momentos, que titula "Estudio de las vías de entrada de Ca^{2+} a la célula cromafín durante el proceso secretor de catecolaminas". Es su primer contacto con los procesos de exocitosis regulada y los mecanismos que intervienen, lo cual sería premonitorio respecto a su futuro. Obtiene el título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la UAM en julio de 1986 con la máxima calificación de Apto *cum laude* por unanimidad, justo tres años después de finalizar su licenciatura.

3.2.1. Breve descripción de puestos y actividad docente

Su primer destino como docente fue el de Profesor Titular de Farmacología en el Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida, permaneciendo allí desde diciembre 1987 a julio de 1990. Posteriormente, se trasladó como Profesor Titular al Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UAM, su departamento de origen, en donde permaneció 10 años, desde julio de 1990 a julio del 2000. Finalmente, en julio de ese año, obtiene una cátedra de Farmacología en el Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la UCM, habiendo sido Director del Departamento y Director, posteriormente, de la Sección Departamental de Farmacología y Toxicología.

Su labor docente ha sido reconocida con 7 quinquenios, el máximo posible, que se corresponden con una actividad intensa en todas las facultades donde ha ejercido su magisterio.

En su estancia en la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida tuvo que organizar y ser el profesor responsable de la enseñanza teórica y práctica de *Farmacología General y Clínica* a los alumnos de 3º y 6º cursos de la Licenciatura de Medicina (cursos 1987-1990). Así mismo, fue profesor Coordinador del Curso de Formación Continuada organizado por Instituto de Ciencias de la Educación de la Universidad de Barcelona y el Instituto Catalán de la Salud, entre febrero y mayo de 1989. Al mismo tiempo fue el Coordinador del Grupo de trabajo para la Reforma del Plan de Estudios y la Estrategia Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida entre 1989 y 1990.

A su vuelta como profesor titular a la Facultad de Medicina de la UAM retoma su participación iniciada en los años 1984 a 1987 en todas las actividades docentes (licenciatura, tercer ciclo y formación continuada) llevadas a cabo por el Departamento de Farmacología y Terapéutica desde el año 1990 al 2000. Es digna de mención su participación en la docencia de asignaturas de pregrado, como la *Farmacología General*, que era una asignatura troncal del tercer curso de la Licenciatura de Medicina, y la *Farmacología Clínica* que era una asignatura obligatoria del sexto curso de la mencionada Licenciatura. Alguna asignatura optativa, como la de Iniciación a la Metodología Científica, estuvo además bajo su responsabilidad.

Indudablemente, por su experiencia investigadora, desarrolló una actividad especialmente meritoria en la docencia de tercer ciclo: entre los cursos más destacados se encuentran: los cursos de *La señal celular del calcio. Aspectos moleculares, fisiopatológicos y terapéuticos* y el de *Técnicas avanzadas de investigación farmacológica*.

Como catedrático de Farmacología en la Facultad de Veterinaria de la UCM, su actividad docente ha sido incesante. Desde la asignatura troncal de tercer curso *Farmacología, Terapéutica y Farmacia*, de la que fue responsable desde el año 2000 hasta muy recientemente. También ha sido profesor responsable de la asignatura de *Farmacología Clínica Veterinaria*, asignatura optativa del quinto curso de la Licenciatura de Veterinaria desde el curso 2002-2003 hasta la entrada en vigor del plan de estudios del Grado en Veterinaria en el curso 2010-2011. Y ha participado en otras muchas asignaturas, entre ellas la de *Terapéutica de animales exóticos y salvajes*.

Hay que añadir a lo anteriormente expuesto la gran actividad docente asociada a los cursos de postgrado, Máster y Doctorado. Entre ellos destacan:

Máster de Investigación en Ciencias Veterinarias. Universidad Complutense de Madrid: Profesor Responsable de la asignatura *Investigación en Farmacología*.

Máster Universitario en Investigación Farmacológica. Universidad Autónoma de Madrid. Profesor del módulo de *Neuropsicofarmacología*.

Magíster Universitario en “Etología Clínica Veterinaria y Bienestar Animal. Universidad Complutense de Madrid. Profesor del módulo de *Psicofarmacología*.

Máster en Neurociencia. Universidad Complutense de Madrid. Profesor de las asignaturas *Técnicas experimentales en Neurociencia y Neurofarmacología y Neurotoxicología*.

Doctorado en Neurociencia. Universidad Complutense de Madrid. Profesor Responsable de la asignatura *Farmacología y mecanismos de la liberación exocitósica de hormonas y neurotransmisores*.

No deseo finalizar este apartado sin dejar constancia de las 10 tesis doctorales dirigidas, todas ellas con la máxima calificación y presentadas en distintas facultades de las diversas universidades de Madrid. El Dr. Rodríguez Artalejo considera que son parte de una tarea docente inherente al profesorado y que deben realizarse con el máximo de exigencia en cuanto a la metodología científica y la originalidad de su temática. E igual criterio y rigor aplica a los trabajos de fin de grado y máster que dirige.

3.2.2. Breve descripción de las líneas de investigación y centros donde ha trabajado

En primer lugar deseo dejar constancia de que su actividad investigadora ha sido reconocida y evaluada favorablemente por la Comisión Nacional de Evaluación Científica del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte con 5 sexenios de investigación, el último en 2015.

Desde el último año de la licenciatura de Medicina (curso 1982-1983) hasta la actualidad ha participado en diversos programas de investigación habiendo contado con financiación en 15 proyectos como investigador principal y otros 13 como miembro del equipo investigador. Su actividad investigadora ha estado centrada fundamentalmente en dos grandes líneas de trabajo:

1.- *Mecanismos implicados en el acoplamiento estímulo-secreción de catecolaminas por las células cromafines de la médula adrenal.*

2.- *Mecanismos de citotoxicidad y neuronoprotección.*

El desarrollo de estas dos líneas principales de su trabajo se han realizado en centros nacionales e internacionales.

Entre los centros nacionales están:

- 1.- El Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
- 2.- El Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.
- 3.- El Departamento de Ciencias Médicas Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida.
- 4.- El Departamento de Toxicología y Farmacología/Instituto de Farmacología y Toxicología (Centro Mixto UCM-CSIC) de Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Tras la reestructuración de departamentos del año 2017, su denominación actual es la de Sección Departamental de Farmacología y Toxicología.

En lo que respecta a la actividad investigadora que el Dr. Antonio Rodríguez Artalejo ha desarrollado en centros extranjeros, reseñaremos los más relevantes, dado el elevado número de estancias y colaboraciones científicas que ha desarrollado.

- 1.- El primer centro extranjero en el que trabajó, antes incluso de finalizar su tesis doctoral, fue el del NIH, NIDDK, localizado en Bethesda, EE.UU, y precisamente en el *Laboratory of Cell Biology and Genetics*, en 1986. Ahí realizó el “Estudio de las corrientes de K⁺ en la célula cromafín bovina”, que le darían un enriquecimiento tecnológico y una visión más amplia de su área de investigación.
- 2.- A partir del año 1990 inicia una larga serie de estancias más o menos largas en el que sería su segundo laboratorio y su hogar científico. Pues generalmente pasaba sus vacaciones de verano, con alguna estancia más prolongada en el Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, de Gotinga, en Alemania. La primera vez que fue en el año 1990, cuando Erwin Neher todavía no era premio Nobel. Allí realiza el *Estudio de las corrientes iónicas inducidas por muscarina en la célula cromafín bovina*.
- 3.- En su segunda estancia de tres meses en el Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie en 1991, realiza el *Estudio de las corrientes de K⁺ activadas por Ca²⁺ en la célula cromafín bovina*. Curiosamente, tres meses después de esa estancia, el 9 de diciembre de 1991 Erwin Neher lee su discurso de la Nobel Lecture en el Instituto Karolinska de Estocolmo sobre *Ion Channels for Communication Between and Within Cells*.
- 4.- En el año 1992, realiza otra estancia corta en el Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie para estudiar los *Efectos de la histamina sobre la actividad eléctrica de la célula cromafín*.

5.- Realiza una estancia postdoctoral de 2 años (1993-1995) en el Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie de Gotinga. Durante esa larga estancia realizó importantes estudios sobre *Proteínas sinápticas y respuesta secretora en la célula cromafín de la médula adrenal*. De su importancia hablaremos al analizar su producción científica.

6.- Otro centro muy relevante en la ampliación de sus horizontes científicos es el Dipartimento di Neuroscienze de la Università Degli Studi di Torino, en Turín (Italia), en el que ha colaborado estrechamente con el Profesor Emilio Carbone en estudios de regulación de canales iónicos y concretamente en la *Modulación por la proteína quinasa C de los canales de Ca²⁺ de la membrana de neuronas y células neuroendocrinas*.

7.- En el University Laboratory of Physiology de la Universidad de Oxford, Reino Unido, amplió sus estudios sobre los mecanismos de la secreción a las células no excitables colaborando con el Profesor Anant Parekh en el análisis de la *Entrada de calcio capacitativa y la respuesta secretora en células no excitables*.

8.- Finalmente, ha llevado a cabo estancias para trabajar experimentalmente e impartir cursos en laboratorios de Iberoamérica, como el del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Costa Rica, en la ciudad de San José, o el Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso, en Chile, entre otros centros.

3.2.2. Breve análisis de sus publicaciones científicas

He mencionado en el apartado anterior la excepcional calidad de los centros de investigación extranjeros donde ha trabajado en un dilatado espacio temporal. Por ello, no es tarea fácil resumir su currículum investigador. Además, conviene recordar que la electrofisiología, es una técnica sutil y compleja, las publicaciones son más escasas que en otras áreas pues no pertenece al grupo de los Big Data o de las técnicas fácilmente estandarizables, por lo que resultados son extraordinariamente valiosos aportando un valor probatorio de la funcionalidad y existencia de los canales iónicos. A pesar de ello tiene unos 100 artículos publicados, junto con los capítulos de libros.

Es indicativo de su esfuerzo que en los primeros años cuando estaba realizando la tesis (1984-1987), publicara trabajos en revistas de la calidad de Biochem. Biophys. Res. Commun.; J. Physiol; J. Neurochem.; Anesthesiology, en los que se puede apreciar el magisterio de sus mentores, Doña Carmen Montiel, Don Pedro Sánchez y un buen amigo y gran especialista de la célula cromafín, como el Profesor Antonio García.

Ya en Lleida sigue colaborando y publicando en buenas revistas, incluyendo contribuciones en las mejores revistas del área: Br. J. of Pharmacol.; J. Physiol., Pflügers Arch.- actualmente denominado Eur. J. of Physiol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA; Am. J. Physiol.; Eur. J. Pharmacol.; J. Cell Biol., Lancet, Cell, Trends Neurosci.; J. Biol. Chem.;

FEBS J.; Drug Develop. Res; Acta Physiol. (Oxf); J. Pharm. Exp. Ther; J. Neurosci.; Front. Mol. Neurosci., entre otras revistas indexadas.

Me gustaría reseñar que tiene 7 artículos firmados en colaboración con el profesor Erwin Neher, altamente citados y que han sido claves en la elucidación de los mecanismos de la neuroexocitosis, incluyendo el papel desempeñado por los complejos proteicos conocidos como SNARE en la fusión de la membrana de las vesículas sinápticas con la plasmática durante la liberación exocitósica de neurotransmisores. Debe señalarse también que en alguno de estos artículos, como el de la revista *Cell* de 1999, también es cofirmante Reinhard Jahn, hasta hace bien poco director del Departamento de Neurobiología del Instituto Max Planck de Química Biofísica de Gotinga y uno de los padres de la hipótesis SNARE de la fusión de membranas celulares.

Con el grupo de La Universidad de Turín, liderado por Emilio Carbone, ha realizado igualmente excelentes colaboraciones analizando la contribución de los diferentes subtipos de canales de potasio y calcio en la secreción de catecolaminas.

Podría seguir describiendo sus publicaciones, pero permítanme que haga referencia a nuestra colaboración, ya que por fin se pudo identificar sin ningún género de dudas la presencia del receptor P2X7 en neuronas y astrocitos, así como su papel fundamental en las epilepsias del lóbulo temporal. También, el papel de los receptores P2X3, entre otros, en las lesiones de nervios periféricos que reproducen los síntomas del dolor neuropático en humanos.

Otro apartado que muestra la su labor de comunicación y el interés de su trabajo es la participación en congresos nacionales e internacionales, más de 100. Siendo un ponente invitado y organizador de simposios en muchos de ellos. Quiero solamente destacar las ponencias siguientes: V Int. Symposium on Chromaffin Cell Biology. Jerusalén, Israel, 1989; V Int. Congress on Cell Biology. Madrid, 1992; VII Int. Symposium on Chromaffin Cell Biology and Pharmacology. Montebello, Canadá, 1993; International Symposium of Nucleosides and Nucleotides. Madrid, 200 ; Métodos para el registro de señales de Ca²⁺ intracelular y medida de la exocitosis. Valparaíso, Chile, 2002; XIV Int. Symposium on Chromaffin Cell Biology. Sestri Levante, Italia, 2007; Purines 2010. Adenine Nucleosides and Nucleotides in Biomedicine. Tarragona, 2010; SICI/RECI III. Trends and challenges in ion channel research. Tenerife, 2011; Extracellular nucleotides and P2 receptors: Relevance in pathophysiology and therapeutic applications. Fundación Ramón Areces. Madrid, 2011; XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia. Salamanca, 2011; Purine 2012: International Symposium on Purinergic Signalling in the New Strategy of Drug Discovery. Fukuoka, Japón, 2012; First European Purine Meeting, Santiago de Compostela, 2019. Entre otros muchos.

3.2.3. Breve descripción de otros aspectos de su actividad investigadora, difusión, organización y gestión de la ciencia

El compromiso con la difusión de la ciencia es otra de las facetas del profesor Rodríguez Artalejo, quien todos los años organiza una actividad para La semana de la Ciencia de la Comunidad de Madrid bajo el título *Ven a conocer cómo trabajan las células del sistema nervioso*, habiendo participado en 11 ediciones de la misma. Ello permite a uno de los grupos de neurociencias de la Facultad de Veterinaria de la UCM acoger durante una jornada a estudiantes de ESO, Bachillerato y Formación Profesional que disfrutaran viendo las neuronas y astrocitos y cómo son capaces de responder a los estímulos.

A otro nivel, ha sido miembro del Comité Organizador de numerosos eventos científicos, tanto nacionales como internacionales: Reunión Nacional del Grupo Español Neurotransmisión, 1992; Reunión de Farmacólogos de la Comunidad de Madrid, 1993 y 2005; Presidente del Comité Organizador del I Congreso Universitario de Ciencias Veterinarias y Afines, 2002; Chairman del simposio “Signaling through P2X7 receptors: from normal to disorders of the central nervous system”. Purine 2012. International Congress on Purinergic Signalling in New Strategy to Drug Discovery. Fukuoka, Japón, 2012; Miembro del Comité Organizador del International workshop “FRONTIERS IN ION CHANNEL RESEARCH: New findings and new challenges”. Torrecaballeros (Segovia), 2012; Miembro del Comité Organizador del First European Purine Club Meeting. Santiago de Compostela, 2019.

Es también de agradecer su compromiso con la gestión de la I+D y la gran labor de evaluación desarrollada. Ha sido miembro de los Grupos de Expertos de evaluación y seguimiento de proyectos de los Programas Nacionales de Investigación Científica. Dirección General de Investigación (MCyT; MEC; MICIN, MINECO) (desde Junio de 2001); Coordinador Adjunto del Área de Fisiología y Farmacología de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (2001-2004); Miembro del Comité de Evaluación del Programa ICREA Senior. Fundació ICREA (Institut Catalana de Recerca i Estudis Avançats). Generalitat de Catalunya (2005-2007); Miembro del Comité de Evaluación del Programa Isidro Parga Pondal. Xunta de Galicia (2005); Miembro del Comité de Evaluación del Profesorado de la Agencia de Calidad, Acreditación y Prospectiva de las Universidades de Madrid (ACAP) (2008, 2009, 2010 y 2012); Miembro del comité de selección de becarios de programas Máster de la Fundación Carolina (2016). En el apartado de evaluación de proyectos de investigación, cabe también destacar la colaboración con agencias extranjeras: el Austrian Science Fund (FWF), Israel Science Foundation, Czech Science Foundation, el Fondo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (FONDECYT) de Chile, etc.

Editor y miembro del consejo editorial de varias revistas internacionales: Review Editor de “Frontiers in Pharmacology” (desde 2015); Miembro del Consejo Editorial de

“Iberomeric Journals” (desde 2016); Miembro del Editorial Board de Pflügers Archiv-Eur. J. Physiol. (desde 2016), etc. Revisor *ad hoc* de las siguientes revistas: British Journal of Pharmacology; European Journal of Neuroscience; European Journal of Pharmacology; FEBS Letters; Pflügers Archives-European Journal of Physiology; Journal of Neurochemistry; The Journal of Physiology, etc.

En el ámbito de la I+D+i industrial cabe señalar su labor como Vocal del Comité Técnico del programa PROFARMA: Fomento de la competitividad en la Industria Farmacéutica. Ministerio de Industria, Energía y Turismo (desde 2013) y como evaluador de proyectos para la agencia certificadora DNV GL Business Assurance España, S.L.U (desde 2019)

3.3. Comentarios al discurso de ingreso

En su discurso de ingreso, el Dr. Rodríguez Artalejo nos ha mostrado su amplia experiencia y conocimiento en un tema de gran trascendencia para esta Real Academia Nacional de Farmacia, que no es otro que la comprensión del dolor y la importancia de la investigación básica para analizar aspectos singulares de la especie humana, ya que en ninguna como ella los factores psicosociales influyen en la enfermedad. Por ello, el tema escogido, titulado: *El dolor: Un problema de sexo y de género*, resulta muy adecuado, aquí y ahora.

Comienza el Dr. Rodríguez-Artalejo estableciendo una definición moderna del dolor, lo que lleva a su clasificación y, por añadidura, a la descripción de los diferentes mecanismos que subyacen a cada tipo de dolor, que con las técnicas actuales nos permiten diferenciar su origen y aproximarnos a una profunda comprensión de la sensación dolorosa. No olvidemos, que como farmacéuticos hemos tratado de aliviar el dolor desde el origen primigenio de nuestra profesión. Sin duda, el dolor es siempre una señal de alarma, pero no todos lo sentimos del mismo modo o con la misma intensidad. El dolor agudo y ocasional ha sido el mejor conocido, ya que en general estaba asociado a heridas o golpes superficiales y se buscaba un tratamiento rápido, pero el dolor interno y sin causa aparente era considerado de origen místico. Desde los egipcios en el papiro de Ebers, o el de Berlín, se describe, la existencia de una serie de vasos que llevan las sensaciones y la vida hacia el corazón. Esta idea fue defendida por Aristóteles, quien mantenía que la sede de los sentimientos estaba en el corazón, y basándose en la teoría de los 4 humores pensaba que el dolor era consecuencia del incremento del calor vital. Tendríamos que esperar a Galeno, ya en los años 160-200 de nuestra era para que los nervios y el cerebro se consideraran como centros de la sensibilidad al dolor. A pesar de ello, la teoría de Aristóteles siguió dominando y retrasando la ciencia médica, con la excepción de algunos médicos árabes, como Avicena en el entorno del año 1000 d.C. Este realiza un complejo estudio del dolor y sus clasificaciones y lo localiza en el cerebro.

Además propone una serie de fármacos para su tratamiento, incluidos entre los 760 medicamentos recogidos en su gran obra el *Qanun*.

Pero los médicos europeos fueron poco permeables a aceptar el cerebro y los nervios como parte fundamental y esencial de la sensibilidad y propagación de la señal dolorosa, obviando así los escritos de Galeno y Avicena. Tanto era el prestigio de la doctrina aristotélica que era aceptada sin discusión.

Hace tiempo que superamos la concepción aristotélica de la medicina, que tanto lastró el avance en la comprensión del dolor, por lo que dada su importancia el estudio experimental del dolor, sus mecanismos y las muchas variantes son uno de los aspectos que más ha avanzado en su conocimiento.

El Dr. Rodríguez Artalejo hace un profundo repaso de la neurobiología del dolor, tanto del dolor nociceptivo como del dolor neuropático, involucrado en la mayoría de los cuadros de dolor crónico. El dolor requiere de estímulos capaces de actuar sobre los diversos receptores presentes en las terminaciones de los nervios sensitivos, quienes las traducen originando un potencial de acción que se propaga por las fibras nerviosas hasta las astas dorsales de la médula espinal, y el tronco del encéfalo.

Cada vez son más numerosos los actores que participan en la *captación* de las señales nociceptivas y en su modulación, y el Dr. Rodríguez Artalejo nos deja una amplia descripción de sus singularidades, incluyendo los tipos de fibras nociceptivas, unas como las A β mediando la señalización rápida, y otras como las C que median un dolor más lento y difuso, sin olvidar que otras fibras nerviosas, las A β , serían elementos esenciales en la transmisión del dolor en condiciones patológicas.

La fisiopatología del dolor crónico es objeto una amplia disertación en su discurso, ya que exige comprender como disminuye el umbral de la sensación dolorosa, lo que le lleva a definir con precisión los conceptos de hiperalgesia y alodinia. Son muchos los factores en juego en este tema de gran actualidad y complejidad, pero en el que se acepta de modo general el papel necesario de la neuroinflamación, que no queda restringida a la zona de la lesión en la periferia del sistema nervioso y a la médula espinal, sino que afecta también a los núcleos del mesencéfalo y del tronco encefálico.

Es novedoso en este discurso incluir en lo referente a la percepción del dolor la cuestión del sexo y del género. Pues tanto la mayor o menor presencia de hormonas sexuales diferentes como las múltiples regulaciones epigenéticas de los genes o la gran cantidad de polimorfismos, incluso de un único nucleótido, SNP, dan lugar a una curva de Gauss extraordinariamente ancha en la percepción del dolor. Sea cual sea el sexo del individuo, las percepciones del dolor no están exactamente definidas.

Desde los años 90 del pasado siglo, los estudios del dolor han comenzado a tener en cuenta el sexo y si en 1980 solo aparecían dos artículos sobre ese tema, en el año 2008 eran más de 3500 las publicaciones que aparecían recogidas en PubMed. En 2009, los estudios epidemiológicos parecían demostrar con cierta claridad que las mujeres presentan un mayor riesgo y experimentan mayor dolor en muchas condiciones clínicas como son el postoperatorio, algunas cirugías tumorales, las inyecciones intramusculares, etc. Algunas de estas situaciones han sido contrastadas y controladas mediante estudios de imagen cerebral y no parece existir una correlación muy significativa y en algunos estudios se sugiere la posible participación de aspectos *psicosociales*.

No obstante, como muy bien señala el Dr. Antonio Rodríguez Artalejo, estas evidencias de diferente sensibilidad al dolor entre hombres y mujeres, han tenido escasa influencia en el desarrollo de ensayos clínicos específicos y apenas han modificado la tendencia de incluir solamente animales macho en los estudios preclínicos.

Dependiendo exclusivamente de las manifestaciones verbales que hombres y mujeres realizan a su médico, es difícil responder a la pregunta que postula nuestro recipiendario: ¿Son las mujeres más sensibles al dolor? Aunque propone una serie de aproximaciones para dar una respuesta documentada y muy amplia, llamaré su atención sobre un aspecto poco considerado, pero de gran interés farmacéutico: Los ratones macho adultos tienen más grasa corporal que las hembras, mientras que en los humanos es al revés. Esta situación afectará a la distribución de los fármacos, sobre todos los lipofílicos, lo que puede claramente alterar no solo la distribución de ellos sino también su permanencia en el organismo en razón de su metabolismo y excreción.

Las *Diferencias en la respuesta a los fármacos analgésicos* había sido analizada en humanos hace ya dos décadas y confirmaban que las diferencias más relevantes tenían una base farmacodinámica. Los fármacos más investigados fueron los analgésicos opioides. Aparentemente la morfina era más eficaz en las mujeres, aunque la situación no fue idéntica con otros opioides. Resulta llamativo comprobar que también en este aspecto los animales de laboratorio difieren de los humanos ya que los machos de rata y ratón son más sensibles al efecto analgésico de los opioides que la hembras.

Ante tanta duda siempre habrá que acudir a experimentos realizados en seres humanos. Tema delicado, pues ¿Quién se presta voluntario para entrar en el *laboratorio del dolor*? Resulta muy ilustrativo hasta dónde pueden llegar los voluntarios y los investigadores, para conseguir un artículo de gran nivel. Pero, para muchas de las estimulaciones dolorosas, curiosamente a los voluntarios a los que se daba el placebo sentían un alivio el dolor experimental semejante al de aquellos a los que se daba un fármaco. Lo que complica enormemente la posibilidad de tener datos fiables en humanos, pues nuestro cerebro va por su cuenta en muchas ocasiones...

Hace ya muchos años que los estudios con las técnicas de imagen, resonancia magnética estructural y funcional, y tomografía de emisión de positrones mostraban diferencias anatómicas y funcionales entre hombres y mujeres, por lo que solamente voy a destacar el cuerpo calloso, que comunica los dos hemisferios. Esta zona de comunicación interhemisféricas es mucho más gruesa, con mejor conexión en las mujeres que en los hombres. En ensayos con estas técnicas de imagen *in vivo* quedó demostrado que la mujer responde a las cuestiones no solamente con la lógica, la vocalización y la semántica, sino también con la emoción y tiene en cuenta para su respuesta muchas más áreas cerebrales del hemisferio derecho relacionadas con sus vivencias y con sus afectos. Algo parecido ocurre con los experimentos dolorosos, que en el hombre señalan fundamentalmente a una parte del córtex frontal, mientras que en las mujeres estamos respondiendo y dotando a la sensación dolorosa con un más importante componente afectivo y emocional.

El Dr. Rodríguez Artalejo, en su discurso, desarrolla igualmente, con gran profusión de datos la importancia de otras diferencias entre sexos en el dolor como son las relacionadas con la hormonas sexuales y sus cambios cíclicos. Sin olvidar los neuroesteroides que juegan un papel extraordinariamente relevante en el funcionamiento cerebral, uniéndose a receptores de neurotransmisores y de modo específico al receptor ionotrópico de GABA, el GABA-A que es un canal de cloruro que consigue hiperpolarizar nuestras neuronas, disminuyendo su sensibilidad y ralentizando su respuesta. También influyen las diferencias en el sistema inmune, sobre el que la progesterona ejercería un efecto antiinflamatorio al inhibir la activación y la proliferación de la microglía.

Sin duda los genes también cuentan y actualmente, con la llegada de las ómicas, el estudio múltiples variantes de los pacientes con dolor, sea cual fuere el sexo, , pueden ser abordado, lo que ha creado un campo muy novedoso con gran potencial para diseñar otros tipos de tratamiento. Siempre es necesario un consentimiento firmado de las personas para poder analizar sus genes. Los biomarcadores por el momento más prometedores son los de expresión de genes de citoquinas y las vías de los opioides y su señalización, en los episodios de dolor agudo con trascendencia clínica. Cada vez hay más evidencias de que las diferencias de género en el dolor y su alivio surgen de la interacción de factores genéticos, anatómicos, fisiológicos, neuronales, hormonales, psicológicos y sociales, que modulan el dolor de modo diferente entre los sexos. Los datos experimentales indican que, ambos, la diferente modulación del sistema endógeno de opioides y las hormonas sexuales son poderosos reguladores de la sensación dolorosa.

Finaliza su discurso de ingreso nuestro beneficiario señalando y cito texto: “Si cada ser humano es único, todos los seres humanos somos diferentes. También los hombres somos diferentes de las mujeres. Porque cada ser humano es distinto y porque

el sexo y el género marcan una diferencia. También en lo que al estado de salud (o de enfermedad) y a sus determinantes se refiere. La salud es el resultado de la actuación de la mayoría de los factores que influyen o determinan nuestra existencia, y, a su vez, una condición para que la existencia sea buena.”

3.4. Consideración final

Excmas. y Excmos. Señoras y Señores Académicos:

He tratado de exponer ante Ustedes los méritos que concurren en el Dr. Antonio Rodríguez Artalejo. Quisiera, y espero haberlo conseguido, que esta presentación mía haya sido oportuna y objetiva. No obstante, desearía informar a unos y recordar a otros, que a sus dotes de investigador y creador de escuela científica une inmejorables cualidades: es exquisitamente educado y prudente, aunque entusiasta de la Ciencia y la Cultura, perseverante, innovador, inconformista, pues parece que su corazón y su mente han hecho un pacto de eterna juventud con la ilusión por el progreso de la ciencia y su transmisión, como profesor comprometido con el futuro de nuestra Universidad.

Es seguro que Antonio Rodríguez Artalejo sabrá, en todo momento, andar un camino académico seguro, brillante y solidario en esta Real Academia Nacional de Farmacia, y es para mí un honor en nombre de todos desearle que su andadura sea continuada, larga, fértil y venturosa.

He dicho

Madrid, 14 de noviembre de 2019