

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Revisión

Diferencias de sexo en el dolor. Una aproximación a la clínica

William Gutiérrez Lombana^a y Sergio Esteban Gutiérrez Vidal^{b,*}

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Fundación Salud Bosque, Bogotá D.C., Colombia

^b Estudiante VIII semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de octubre de 2011

Aceptado el 23 de marzo de 2012

On-line el 23 de junio de 2012

Palabras clave:

Dolor

Anestesia

Identidad de género

Analgesia

R E S U M E N

Introducción: El dolor en la clínica sigue siendo una de las mayores causas de consulta en centros clínicos, por lo tanto comprender las diferencias de sexo en cuanto al dolor se refiere es importante y trascendental para el manejo clínico del paciente en los diferentes servicios. La presentación del dolor en pacientes de diferente sexo suele tratarse de la misma manera, aunque son varios los factores involucrados en el manejo del dolor en relación al sexo que algunas veces no son tenidos en cuenta en la práctica clínica.

Objetivo: Describir las diferencias entre hombre y mujer en relación al dolor, desde distintos aspectos tales como factores anatómicos, fisiológicos, neurales, hormonales, psicológicos y socioculturales en la práctica anestésica.

Metodología: Con las palabras clave se realizó una revisión no sistemática en bases de datos (Pubmed/Medline, Science Direct, OVID, SciElo).

Resultados y conclusiones: Las diferencias entre hombre y mujer respecto al dolor involucran factores anatómicos, fisiológicos, neurales, hormonales, psicológicos y socioculturales. Al evaluar estos factores se concluye que la mujer reporta con mayor frecuencia dolor y presenta un umbral más bajo de dolor que los hombres, refiriendo más dolor musculoesquelético, neuropático, por electricidad y por presiones de temperatura. Aun así, responde mejor a los opioides, en especial el receptor κ.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

Pain and gender differences. A clinical approach

A B S T R A C T

Keywords:

Pain

Anesthesia

Gender identity

Analgesia

Introduction: Pain continues to be one of the most frequent complaints in clinical centers. Consequently, understanding gender differences in relation to pain is important and critical for the clinical management of patients by the different healthcare services. Pain in patients of different gender is usually treated in the same way; however, there are several gender-associated factors involved in the management of pain, which sometimes are not taken into consideration in clinical practice.

* Autor para correspondencia. Gra. 57 A Número 128 B 91, Bogotá D.C., Colombia.

Correo electrónico: serguy472@hotmail.com (S.E. Gutiérrez Vidal).

Objective: To describe the differences between men and women as far as pain is concerned, taking into consideration anatomical, physiological, neural, hormonal, psychological, social and cultural factors in the practice of anesthesia.

Methodology: A non-systematic review was undertaken using the key words in the PubMed/Medline, Science Direct, OVID, SciElo data bases.

Results and conclusions: Differences between men and women when it comes to pain involve anatomical, physiological, neural, hormonal, psychological, social and cultural factors. When examining those factors, it is found that women report pain more frequently, and have a lower threshold for pain than men. They usually complain more of muscle-skeletal, neuropathic, electrical shock and temperature-related pain, but respond better to opioids, in particular K receptor-binding opioids.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

Introducción

El dolor en la clínica sigue siendo una de las mayores causas de consulta en centros clínicos¹. Por lo tanto, comprender las diferencias de sexo en cuanto al dolor se refiere es importante y trascendental para el manejo clínico del paciente en los diferentes servicios. El dolor, la sensación física más molesta que un individuo pueda tener y que, según la institución internacional para el estudio del dolor (IASP) se considera como «una sensación sensorial y emocional desagradable que surge ante un daño físico», se pudo controlar de forma artificial gracias a la intervención del doctor Crawford Williamson Long en 1842 en Danielsville (Georgia), quien usó lo que hoy se conoce como anestesia (éter) durante una operación² al extirparle a un niño un quiste en el cuello. Dos años después el odontólogo Horace Wells comenzó a emplear el óxido nitroso como anestésico³, después de haber visto su utilización en espectáculos; a ese doctor le llamó la atención los estados eufóricos de la gente al aplicarles un gas que los ponía en algunas ocasiones violentos y con el cual perdían sus inhibiciones. En una ocasión, uno de los voluntarios que estaba bajo el efecto del gas se hirió y el doctor Wells observó que no sentía dolor, y basándose en ello realizó la extracción de una muela a un amigo con aquel gas, operación que fue exitosa para la época. Desde aquellos años el hombre ha estado constantemente interesado en el desarrollo de sustancias y métodos que aliviaran el dolor en el cuerpo humano. Para comprender las diferencias entre hombre y mujer, es importante entender el contenido multifactorial en el que se encuentran factores anatómicos, fisiológicos, neurales, hormonales, psicológicos y socioculturales (fig. 1).

Estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres y los hombres responden de forma distinta ante el dolor, recordando que los términos «sexo» y «género» son distintos y trascendentales a la hora de evaluar a algún paciente. Según el instituto de medicina (IOM), sexo es «la clasificación de los seres vivos, generalmente como hombre o mujer, de acuerdo con los órganos reproductivos y la función asignada por el complemento cromosomal», en tanto que género se refiere a «la representación de la persona por sí misma como hombre o mujer, o como la persona responde a las instituciones sociales en base a la presentación individual de género»⁴.

En distintos estudios realizados en humanos acerca del dolor y su relación con varios elementos, como la

funcionalidad del cerebro, los factores psicofísicos, la variación del ciclo menstrual y la influencia de hormonas en el hombre, se han evidenciado distintas diferencias.

Aspectos anatómicos, neurales y fisiológicos

En cuanto al cerebro se refiere, la mujer y el hombre presentan diferencias en su estructura a nivel de los distintos componentes de la corteza cerebral. Los hombres poseen una densidad neuronal superior a la de la mujer, pero con similar grosor cortical⁵. A pesar de ello, la mujer tiene más procesos neuronales que el hombre, que a su vez se ven estimulados en procesos que conlleven múltiples acciones.

En otros estudios realizados en hombres y mujeres a quienes se les aplicó algún tipo de estimulación térmica se pudo evidenciar que en hombres y mujeres se activaron ciertas áreas cerebrales comunes⁶, pero otras áreas solo se activaron en los hombres⁷. Las mujeres tienen una mayor activación de la corteza frontal contralateral, la insula contralateral y el tálamo, lo que sugiere un dimorfismo en respuesta al dolor⁸⁻¹⁰. En otro tipo de test —en este caso psicofísico— se realizó

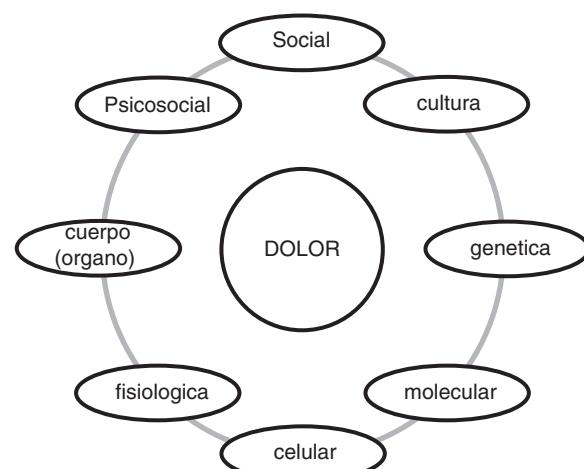


Figura 1 – El dolor una sensación que se ve afectada por factores sociales, culturales, genéticos, moleculares, celulares, fisiológicos, corporales y psicosociales, todos entrelazados entre sí, lo que da muestra del dolor como un área multidisciplinaria. Fuente: autores.

un examen rectal para demostrar la disconformidad después de aplicar estimulación nociva del colon sigmoide en mujeres y hombres sanos vs. aquellos que padecían un síndrome de intestino irritable¹¹. Las mujeres mostraron una mayor disconformidad en el examen rectal que los hombres, y así mismo se observó que una repetitiva estimulación en las mujeres desencadenaba una sensibilización general, sugiriendo que la mujer es más vulnerable a desarrollar ciertas condiciones coexistentes de dolor.

Aspectos hormonales

En las mujeres el ciclo menstrual, acompañado de sus variaciones en los 28 días (promedio), está relacionado con la capacidad de sensibilidad que logra desarrollar la mujer respecto al dolor¹². Cabe recordar que se presentan diferencias entre las mujeres en lo que al ciclo regular o irregular respecta, todo ello basado en el efecto que tienen los estrógenos en los primeros 7 días como agente protector ante el dolor y la progesterona en los otros restantes, con sus respectivos estimulantes hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). En un estudio realizado en sujetos sanos menores de 60 años, los autores encontraron que la mujer reporta más dolor a menores umbrales y menor tolerancia a un estímulo nocivo, cualquiera que fuera, que los hombres¹³. Algunos dolores son más comunes en mujeres, tales como trastornos en las articulaciones, principalmente en la articulación temporomandibular¹⁴. Las mujeres presentan un umbral más bajo del dolor durante la menstruación¹⁵. Así, cuando la mujer se encuentra con niveles bajos de progesterona y altos de estradiol no difiere mucho en los umbrales respecto al hombre¹⁶, y se encuentra una relación directamente proporcional entre el umbral de dolor y los niveles de estradiol en la mujer. Esto se atribuye principalmente a que altos niveles de estrógenos aumentan el número de receptores opioides y activan así estados de analgesia, diferente a lo que ocurre cuando hay bajos niveles de los mismos, en cuyo caso se produce una disminución en la cantidad de receptores opioides en áreas del cerebro asociadas con analgesia, como el tálamo, el núcleo accumbens y la amígdala, lo que se asoció a respuestas hiperalgésicas¹⁷.

Los efectos del estradiol en el hombre son diversos, y entre ellos se encuentra uno de gran importancia relacionado con el dolor: su gran poder antiinflamatorio, que se puede observar como protector principalmente en síndromes coronarios agudos y también en otro tipo de enfermedades. A pesar de ello, se observa un beneficio mayor en deportistas de alto rendimiento¹⁸. Respecto al dolor musculoesquelético, epidemiológicamente suele ser un problema económico y médico a nivel mundial. Se reportan niveles más severos de dolor, más frecuentes y de mayor duración en las mujeres que en los hombres¹⁴, lo que pudiera estar relacionado con la mayor incidencia en mujeres de enfermedades autoinmunes¹⁹ tipo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante e inclusive dolores articulares y fibromialgias^{20,21}. Cuando un individuo realiza ejercicio, induce inflamación muscular, y referente a esto el hombre muestra una mayor respuesta antiinflamatoria respecto a la mujer, muy posiblemente relacionada

con la adaptabilidad que presenta al deporte, ya que el hombre realiza con mayor frecuencia ejercicio respecto a la mujer a través de actividades deportivas (fútbol, baloncesto, voleibol, ciclismo, trotar, etc.). La evidencia sugiere que la prevalencia femenina al dolor aumenta a través del periodo pubertal y múltiples problemas de dolor suelen ser comunes en niñas en progreso de pubertad²². Así mismo, las mujeres muestran niveles de dolor más altos asociados a situaciones catastróficas²³.

Aspectos psicológicos y socioculturales

La variación hormonal, la pubertad, la etapa de reproducción y el ciclo menstrual afectan el umbral de dolor y la percepción del mismo. En general las mujeres tienen un menor umbral de dolor y menor tolerancia a estímulos nocivos¹³, y los hombres reportan una mayor tolerancia acompañada de un umbral de dolor más alto en presencia de una mujer examinadora, sea esta enfermera o médica²⁴. En las mujeres ocurre todo lo contrario, ya que al ser examinadas por hombres atractivos sus umbrales de dolor disminuyen, reportando así más dolor²⁵. La realización de exámenes en modelos animales ha sido mayor que en humanos, aunque son muchos los datos en los que ambos coinciden. Las mujeres suelen recurrir al médico manifestando dolor más que los hombres, entre otros motivos porque las mujeres refieren más dolor cuando las atiende un médico hombre.

A medida que aumenta la edad en un individuo se asocia directamente con una disminución en el umbral de dolor^{26,27} que se activa de una forma más fácil. Así mismo, al avanzar en edad se acorta la diferencia presente entre hombres y mujeres en lo referente al dolor²⁸. Socialmente, estados de catástrofe se han relacionado con una peor adaptación al dolor clínico y con un aumento de la sensibilidad al dolor experimental²⁹⁻³¹. A pesar de ello y basándose en la hipótesis higienista, al no ser afectado por un factor amenazante el umbral del dolor caería respecto al sujeto que se relacionara con este factor, y es por ello que personas que pelean frecuentemente —verbigracia boxeadores— suelen sentir menos dolor que las personas que realizan poca actividad.

Aspectos moleculares

Epidemiológicamente encontramos ciertas diferencias de la analgesia mediada por opioides entre hombres y mujeres³²⁻³⁴ debidas al tipo y a la cantidad de receptores que presente a nivel del SNC. En estudios realizados en animales se han mostrado diferencias en la analgesia mediada por opioides, siendo este un punto de partida importante para la evaluación en humanos. En un estudio realizado en 4.300 pacientes en los que se prescribió morfina para el dolor postoperatorio se revelaron niveles de dolor superiores en mujeres al aplicarles una gran cantidad de morfina³³.

En la analgesia no inducida por drogas se encuentran dos posibilidades. La primera, que sea inducida por el estrés y su principal hormona, el cortisol, aumentando el umbral de dolor, aunque no se observa una diferencia significativa entre ambos sexos^{35,36}. La otra posibilidad se refiere a la analgesia

inducida por el ejercicio: las mujeres aumentan el umbral de dolor y la tolerancia al pasar de un estado pre-ejercicio a un estado post-ejercicio, y en el hombre el umbral no varía de un estado a otro. En cuanto a la valoración del dolor en ambos sexos, disminuyó después de realizar ejercicio³⁷. En cuanto al dolor neuropático, se presentan distintas etiologías en las que se encuentra con cirugías como mastectomía, cesárea, amputación, cirugía cardiaca, herniorrafia, colecistectomía y toracotomía, algunas de ellas más frecuentes en mujeres, como es el caso de la mastectomía o el de la cesárea³⁸. En un estudio realizado se encontró una leve prevalencia de 52% en mujeres, por lo cual no hay un dominante en este tipo de dolor según el sexo^{39,40}. Para el entendimiento del dolor neuropático, su diagnóstico y su tratamiento es importante conocer la fisiopatología del mismo y una prescripción racional; para ello se cita una buena revisión de los medicamentos posiblemente utilizados en este tipo de dolores e incluidos en el plan obligatorio de salud, tales como tramadol, morfina, gabapentina, carbamazepina, amitriptilina, pregabalina, ácido valproico, duloxetina y venfalaxina³⁸.

La otra cara de la moneda la encontramos en la analgesia inducida mediante fármacos, de la que se tiene más conocimiento en animales que en humanos. La literatura está dirigida al receptor μ de opioides, que se encuentra relacionado con la morfina y derivados, ya que el resto se relacionan con el receptor agonista κ de opioides. Algunos estudios iniciales mostraron diferencias en el metabolismo de la morfina, aunque otro estudio concluyó que no hay diferencias en el proceso metabólico de morfina a morfina-6 glucuronada, en cuanto al sexo se refiere⁴¹. La respuesta del hombre y la mujer ante analgésicos se muestra bastante compleja, debido a las distintas interacciones que realizan. Entre los distintos estudios realizados, algunos reportan que ambos sexos consumen igual cantidad de opioides y otros estudios revelan que las mujeres consumen significativamente menos opioides que los hombres⁴², resultados importantes para la aplicabilidad clínica tanto en el quirófano como en consulta externa. La mujer se relaciona más cercanamente con los opioides, ya que estos tienen actividad en el receptor agonista κ de opioides, donde se observa una mayor actividad analgésica en las mujeres⁴³. Las mujeres muestran más respuesta a la morfina en dolor por electricidad o presión con temperaturas bajas (frío)⁴⁴. En cuanto a la respuesta farmacológica por no opioides, en analgésicos como los AINE (antiinflamatorio no esteroideo) tipo ibuprofeno no se evidencia una gran diferencia entre sexos⁴⁵. Respecto a la anestesia y su influencia en el control del dolor postoperatorio, se ha observado que después de dar anestesia con anestésicos inhalatorios como el sevoflurano o el desflurano, o intravenosos como el propofol, el dolor no varía 24 h después de la operación⁴⁶. A pesar de ello, las mujeres reportan mayor cantidad de molestias postoperatorias tales como náuseas, vómitos y cefalea, asociadas con un mayor tiempo de recuperación.

Discusión

Son varios los aspectos a valorar en cualquier servicio respecto al dolor, y más aún en la consulta preanestésica y en la clínica del dolor. Durante bastante tiempo se ha creído que el

hombre y la mujer actúan como entes iguales en respuesta al dolor, y a pesar de lo mucho que se conoce de la fisiología humana, se trata de igual manera a hombre y la mujer en la terapéutica del dolor. Las mujeres activan zonas exclusivas en el SNC, probablemente como resultado de la evolución de la mujer y por la influencia sociocultural, ya que la mujer resulta ser más sensible en general a hechos que la involucran. En cuanto al dolor rectal a la estimulación, bien podría estar relacionado con el mayor pudor femenino respecto al del hombre; sin embargo, es bueno tener en cuenta la gran inervación de la zona perianal a fines de determinar este tipo de dolor. Respecto al dolor musculoesquelético, las mujeres suelen presentarlo más tanto en la evidencia como en la práctica clínica. Así, en las enfermedades autoinmunes, cuya prevalencia en las consultas preanestésicas es mayor en las mujeres, en ellas el dolor se encuentra asociado a cambios hormonales, razón por la cual los dolores severos, tales como los de parto, se relacionan con los respectivos cambios hormonales y especialmente con la secreción de encefalinas, endorfinas y dinorfina liberadas en este periodo. Socioculturalmente las mujeres han estado estrechamente relacionadas con la parte sensible de la humanidad, lo que hace que hechos trágicos puedan disminuir su umbral del dolor y hacerla más vulnerable a este. Las mujeres presentan mayor dolor por electricidad y presiones térmicas, aunque eso puede ser discutible, ya que puede ser resultado de efectos sociales, lo que se ha explicado anteriormente. Es importante analizar que si bien las mujeres reportan mayor dolor, responden mejor a la terapia analgésica mediada por opioides, que en algunas ocasiones causan mareos y episodios eméticos. En cuanto al dolor postoperatorio, un estudio reporta que la mezcla de dipirona más meperidina disminuye en un 50% la necesidad de utilizar opioides y tiene menores efectos adversos⁴⁷, valores muchos más altos que los de un estudio hecho en París⁴⁸ referente al control del dolor tanto en mujeres como en hombres. Este estudio, que contempla el grupo intervenido (0,5 mg/kg de meperidina) y el grupo control (meperidina, 1 mg/kg), muestra valores del 24 y del 21,05%, respectivamente, de pacientes del sexo masculino intervenidos de un total de 50 y 57 entre el grupo intervenido y el grupo control, sugiriendo mejores resultados con menor concentración de opioides. En otro estudio⁴⁹ que comparaba la morfina-bupivacaína vs hidromorfona bupivacaína para evaluar la tolerabilidad a la analgesia epidural y efectos adversos derivados del opioide usado no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de náuseas, vómitos, sedación, prurito o retención urinaria, descritas globalmente como tolerabilidad⁵⁰. A pesar de ello, las mujeres suelen reportar más disconformidades con la anestesia sujeta a opioides, razón por la cual disminuir la carga de los mismos se convierte en una opción terapéutica al dolor, según el estudio previamente referido.

Conclusiones

Este artículo muestra los aspectos más relevantes del dolor. Aun así, es mucho lo que se desconoce, y en un futuro se logrará saber más gracias a las ciencias que estudian el dolor tanto a nivel clínico como a nivel molecular. Entre los principales hallazgos están que, a pesar de que los hombres tienen

una densidad neuronal superior a la de las mujeres, ellas activan zonas exclusivas, lo que sugiere un dimorfismo en respuesta al dolor. El dolor está relacionado estrechamente con procesos hormonales, razón por la cual el dolor en la mujer depende en parte de las variaciones en su ciclo hormonal. Los estados catastróficos están más relacionados con el dolor en mujeres que en hombres. Las mujeres presentan umbrales más bajos de dolor en referencia al dolor neuropático, al dolor por presiones y al dolor por electricidad, y a pesar de ello responden mejor a los opioides que el sexo masculino mediado por el receptor κ . Es importante valorar el dolor como un aspecto multidisciplinario y no solo desde un único punto de vista, ya que la experiencia médica y científica se ajusta constantemente a los cambios que trae consigo la evolución humana.

Financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de intereses

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Med*. 2009;10:289-99.
2. Beaton A. Crawford Williamson Long. *Yale J Biol Med*. 1946;19:189-93.
3. Jacobsohn PH. Horace Wells: discoverer of anesthesia. *Anesth Prog*. 1995;42:73-5.
4. Wizeman TM, Pardue M-L. Exploring the biological contributions to human health. En: Does sex matter? Washington: National Academy Press; 2001.
5. Rabinowicz T, Dean DE, Petetot JM, de Courten-Myers GM. Gender differences in the human cerebral cortex: more neurons in males; more processes in females. *J Child Neurol*. 1999;14:98-107.
6. Moulton EA, Keaser ML, Gullapalli RP, Maitra R, Greenspan JD. Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R257-67.
7. Bryant CD, Eitan S, Sinchak K, Fanselow MS, Evans CJ. NMDA receptor antagonism disrupts the development of morphine analgesic tolerance in male, but not female C57BL/6J mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R315-26.
8. Pool GJ, Schwegler AF, Theodore BR, Fuchs PN. Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain*. 2007;129:122-9.
9. Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:477-84.
10. Derbyshire SWG. Gender, pain and the brain. *Pain Clinical Updates*. 2008;16:1-4.
11. Chang L, Mayer EA, Labus JS, Schmulson M, Lee OY, Olivas TI, et al. Effect of sex on perception of rectosigmoid stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R277-84.
12. Sherman JJ, LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R245-56.
13. Riley III JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74:181-7.
14. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996;65:123-67.
15. Giamberardino MA, Berkley KJ, Iezzi S, de Bigontina P, Vecchiet L. Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1997;71:187-97.
16. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R171-6.
17. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci*. 2006;26:5777-85.
18. Timmons BW, Hamadeh MJ, Tarnopolsky MA. No effect of short-term 17 β -estradiol supplementation in healthy men on systemic inflammatory responses to exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291:R285-90.
19. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1988;32:173-83.
20. LeResche L. Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. En: Fillingim RB, editor. *Sex, Gender, and Pain, Progress in Pain Research and Management*, 17. Seattle: IASP Press; 2000. p. 233-49.
21. Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 2001;17:20-4.
22. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Saunders K, Korff MV. Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain*. 2005;118:201-9.
23. Keogh E, Eccleston C. Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. *Pain*. 2006;123:275-84.
24. Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*. 1991;44:69-72.
25. Gijsbers K, Nicholson F. Experimental pain thresholds influenced by sex of experimenter. *Percept Mot Skills*. 2005;101:803-7.
26. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123:231-43.
27. Larivière M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*. 2007;23:506-10.
28. Pickering G, Jourdan D, Eschalier A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology*. 2002;48:112-8.
29. Sullivan MJ, Rodgers WM, Kirsch I. Catastrophizing, depression and expectancies for pain and emotional distress. *Pain*. 2001;91:147-54.
30. Swimmer GI, Robinson ME, Geisser ME. Relationship of MMPI cluster type, pain coping strategy, and treatment outcome. *Clin J Pain*. 1992;8:131-7.
31. Thorn BE, Ward LC, Sullivan MJ, Boothby JL. Communal coping model of catastrophizing: conceptual model building. *Pain*. 2003;106:1-2.
32. Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid mediated analgesia. *Animal and human studies. Anesthesiology*. 2000;93:539-47.
33. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*. 2005;103:156-60.

34. Cepeda MS, Carr D. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg.* 2003;97:1464-8.
35. Rhudy JL, Grimes JS, Meagher MW. Fear-induced hypoalgesia in humans: effects on low intensity thermal stimulation and finger temperature. *J Pain.* 2004;5:458-68.
36. Sternberg WF, Bokat C, Kass L, Alboyadjian A, Gracely RH. Sex-dependent components of the analgesia produced by athletic competition. *J Pain.* 2001;2:65-74.
37. Koltyn KF, Trine MR, Stegner AJ, Tobar DA. Effect of isometric exercise on pain perception and blood pressure in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:282-90.
38. Florez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa J, Ríos A. Manejo farmacológico del dolor neuropático. *Rev Col Anest.* 2010;37:356-72.
39. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: Results from a general population survey. *J Pain.* 2006;7:281-9.
40. Velásquez JF, Manínez M. Medicina del dolor neuropático. Características clínicas y epidemiológicas. *Medicina UPB.* 2005;24:49-56.
41. Romberg R, Olofson E, Sarton E, den Hartigh J, Taschner PE, Dahan A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences. *Anesthesiology.* 2004;100:120-33.
42. Miaskowski C, Gear RW, Levine JD. Sex-related differences in analgesic responses. En: Fillingim R, editor. *Sex, Gender and Pain.* Seattle, WA: IASP Press; 2000. p. 209-30.
43. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain.* 1999;83:339-45.
44. Pud D, Yarnitsky D, Sprecher E, Rogowski Z, Adler R, Eisenberg E. Can personality traits and gender predict the response to morphine? An experimental cold pain study. *Eur J Pain.* 2006;10:103-12.
45. Averbuch M, Katzper M. A search for sex differences in response to analgesia. *Arch Intern Med.* 2000;160:3424-8.
46. Fassoulaki A, Melemeni A, Paraskeva A, Siafaka I, Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg.* 2008;107:1715-9.
47. Meléndez HJ, Ramos JR. Eficacia de la asociación dipirona-meperidina en disminuir la necesidad de opioide en dolor agudo posterior a cirugía abdominal. *Rev Col Anest.* 2010;38:165-76.
48. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriant P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine related adverse effects. *Br J Anaesth.* 2003;90:314-9.
49. Cadavid Puentes AM, Montes DM, González MV, Urrea LM, Lescano WJ. Tolerabilidad y eficacia de morfina versus hidromorfona en analgesia epidural posquirúrgica con bupivacaína: ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado. *Rev Col Anest.* 2010;38:319-33.
50. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2005;95:584-91.