



“Cherchez la femme” *“Cherchez la femme”*

C. Goicoechea García

Catedrático de Farmacología. Director/Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Esta expresión¹ aparece por primera vez en una obra de teatro de Alejandro Dumas (padre), en concreto en la frase: “*Il y a une femme dans toutes les affaires; aussitôt qu’on me fait un rapport, je dis: ‘Cherchez la femme!’*” que, en traducción libre, sería algo así como “En todos los asuntos hay siempre una mujer; cada vez que me comentan alguno, siempre digo: ‘buscad a la mujer’”. Es curioso que, teniendo aparentemente tan claro desde hace tanto tiempo (la obra es de 1854) que hay que contar y preguntar a la mujer, esta, o más bien el sexo femenino, haya estado tan alejado del estudio del dolor durante tanto tiempo..., alejado, que no ausente.

Es verdad que en los ensayos clínicos siempre se incluyen mujeres y que es el sexo más prevalente cuando hablamos de dolor crónico, pero, a la hora de estudiar la fisiopatología o los efectos selectivos de los analgésicos, se nos olvidaba un poco... Pero parece que, por fin, poco a poco, la tendencia está cambiando. No solo se está profundizando, y mucho, en las diferencias ligadas al sexo, sino también en las diferentes respuestas farmacológicas que parecen existir, que existen, de hecho, entre machos y hembras.

Las diferencias con respecto a la fisiopatología del dolor entre animales machos y hembras se propusieron hace tiempo, pero sin duda en los últimos años los estudios se han multiplicado. Probablemente uno de los que más repercusión ha tenido supuso un sonado revés a una de las teorías más consolidadas de la sensibilización central: el papel de la microglía en la cronificación del dolor. El grupo de Jeffrey Mogil (1) demostró que, en situaciones de dolor crónico neuropático, la microglía participaba en la aparición de hiperalgesia mecánica en machos, sí, pero no en hembras. En estas últimas, la hiperalgesia se debía principalmente a la activación de los linfocitos T.

En el último volumen de la revista *Pain*, se presentan interesantes datos en esta dirección. El canal de sodio Nav1.7 es una de las más interesantes “promesas farmacológicas” en el campo del dolor, puesto que está implicado tanto en situaciones de máximo dolor

(eritromelalgia) como de insensibilidad completa (CIPA), en función de mutaciones en el gen SCN9A. Pues bien, este canal no funciona igual en ratones macho y en ratones hembra. Moutal y su equipo (2) han creado un ratón transgénico, con una alteración en el sistema de regulación de este canal. Esta alteración afecta a una proteína que regula el funcionamiento del canal, denominada CRMP2 y necesaria para la activación del canal Nav1.7 y la aparición de dolor neuropático. Se ha demostrado que la alteración de esta proteína provoca respuestas conductuales diferentes en machos y hembras que están relacionadas con la capacidad para regular la presencia del canal en la membrana celular, que es diferente en función del sexo del animal. Estas diferencias podrían estar relacionadas con las dificultades que se están encontrando a la hora de desarrollar fármacos analgésicos dirigidos a esta diana, puesto que, en su mayoría, son trabajos que se han llevado a cabo empleando animales machos.

Pero no solo hay diferencias sexuales en cuanto a la fisiopatología, también la farmacología es distinta. Esto no es una noticia nueva, pero sí están proliferando los estudios en esta dirección, debido a las nuevas evidencias que provienen de la investigación básica.

Los trabajos publicados en estos últimos meses son numerosos y todos insisten en las diferencias existentes: por ejemplo, la ketamina, a dosis de 2 y 5 mg/kg, es capaz de producir efectos antinociceptivos en machos y hembras, pero las hembras son más sensibles y el efecto de 2 mg/kg es más evidente en ellas (3). Otro ejemplo está en el uso de oxicodona: estudios de autoadministración en ratas han demostrado que las hembras tienden a autoadministrarse más oxicodona que los machos, lo que puede estar en relación con el hecho de que, a igualdad de concentración plasmática, los machos tenían niveles cerebrales de oxicodona más elevados que las hembras (4).

El más reciente trabajo en esta dirección viene del grupo de Craft y cols. (5). Estos investigadores han valorado el efecto de distintos AINE (ibuprofeno, keto profeno y celecoxib) en el modelo de administración intraplantar de coadyuvante de Freud (CFA, una sustancia altamente proinflamatoria que provoca su máxima

1. Según Wikipedia (tal vez no la fuente más científica, debo reconocerlo).

respuesta en un par de horas y se mantiene durante varios días). Mediante el test de von Frey y el test de Hargreaves valoran, respectivamente, la presencia de alodinia e hiperalgesia térmica. Las principales conclusiones del trabajo son que los AINE estudiados son más potentes en hembras que en machos para reducir la conducta álgica, pero los efectos antiinflamatorios son más evidentes en los machos. Este resultado es patente en situaciones de dolor inflamatorio agudo, pero no es tan sólido en situaciones de dolor inflamatorio prolongado. Aunque estas diferencias pueden estar relacionadas con aspectos farmacocinéticos y hormonales (de lo cual ya existe alguna evidencia en la literatura), no se pueden descartar otros aspectos farmacodinámicos relacionados con la acción de los AINE sobre los ya mencionados canales de sodio Nav1.7, por ejemplo.

Aunque evidentemente el género también influye en la experiencia dolorosa, la existencia de estas diferencias ligadas al sexo nos debe hacer insistir, aún más, y tanto desde la investigación como desde la clínica, en la necesidad de abordar el estudio y el tratamiento del dolor en función del sexo.

Una de las interpretaciones que se le da a la frase de Dumas es "buscad a quién beneficia". En este caso, quien saldrá beneficiado no serán (solo) las mujeres, sino nuestro conocimiento del dolor, en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sorge RE, Mapplebeck JC, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci*. 2015;18(8):1081-3. DOI: 10.1038/nn.4053.
2. Moutal A, Cai S, Yu J, Stratton HJ, Chefdeville A, Gomez K, et al. Studies on CRMP2 SUMOylation-deficient transgenic mice identify sex-specific Nav1.7 regulation in the pathogenesis of chronic neuropathic pain. *Pain*. 2020;161(11):2629-51. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001951.
3. Radford KD, Berman RY, Zhang M, Wu TJ, Choi KH. Sex-related differences in intravenous ketamine effects on dissociative stereotypy and antinociception in male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;199:173042. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.173042.
4. Kimbrough A, Kononoff J, Simpson S, Kallupi M, Sedighim S, Palomino K, Conlisk D, Momper JD, de Guglielmo G, George O, et al. Oxycodone self-administration and withdrawal behaviors in male and female Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(5):1545-55. DOI: 10.1007/s00213-020-05479-y.
5. Craft RM, Hewitt KA, Britch SC. Antinociception produced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in female vs male rats. *Behav Pharmacol*. 2020. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000584.