

ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 31. No. 3 Julio-Septiembre 2008
pp 160-165

Anestesia total intravenosa en neuroanestesia: Influencia del género y género/edad sobre el consumo de fentanyl

Dr. Mario Suárez-Morales,* Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca*

* Anestesiólogo. The American British
Cowdray Medical Center, IAP.*Solicitud de sobretiros:*Dr. Mario Suárez-Morales
The American British Cowdray
Medical Center, IAP
Sur 136 Núm. 116
Colonia Las Américas
México, D.F. 01120
México.
E-mail: marioycecilia@cablevision.net.mx

Recibido para publicación: 08-10-07

Aceptado para publicación: 15-01-08

RESUMEN

Antecedentes: Las investigaciones orientadas a dilucidar las posibles diferencias relacionadas con el sexo, son recientes y sus resultados antagónicos. La línea de investigación más importante está orientada a la participación de los esteroides sexuales en el mecanismo del dolor y su interrelación con los opioides. La mayoría de los estudios en animales indican que los opioides son más efectivos en los animales machos que en las hembras. En humanos los resultados son mixtos y paradójicos. **Objetivo:** Investigar si existe diferencia en el consumo de fentanyl transanestésico por sexo y si la edad influye en la misma en el paciente neuroquirúrgico bajo anestesia total endovenosa. **Método:** En 500 pacientes neuroquirúrgicos, divididos en tres grupos etarios de 40 o menos, 41 a 60 y más de 60 años, se cuantificó el consumo de fentanyl, contrastando los promedios en cada grupo con la prueba t de Student. **Resultados:** Las mujeres consumieron siempre más fentanyl, aunque resultó estadísticamente significativo sólo en el grupo de 40 años y menores. Con la edad esta diferencia tiende a desaparecer. **Conclusiones:** Las mujeres en este contexto consumen más fentanyl que los hombres.

Palabras clave: Fentanyl, opiáceos, dolor, sexo, edad, anestesia, intravenosa.

SUMMARY

Background: The search for differences of perception of pain and the opioid action over it between both sexes have drawn to multiple and often puzzling results. A great number of papers and efforts are dedicated to bring light over the possible role of sexual steroids on the pain mechanism and on the opioids receptors. In animal investigation a majority of evidence is pointing toward a greater efficacy in males than in females. In human research the results are incongruous. **Objective:** To investigate if fentanyl anesthetic consumption is different related to sex and if it is age dependent on the neurosurgical patient under total intravenous anesthesia. **Method:** In 500 neurosurgical patients, divided by age in 3 groups: from 40 or less, 41 through 60 and more than 60 years old, measuring fentanyl consumption and comparing means in the same age group using the Student t test. **Results:** Fentanyl consumption was always higher in women patients in the 3 groups, although the difference was only statistically significant in the younger group. This sex related difference trends to disappear in elderly patients. **Conclusions:** Women patients consume more fentanyl than male patients during neurosurgical procedures under total intravenous anesthesia.

Key words: Fentanyl, opioids, pain, sex, age, anesthesia, intravenous.

El desarrollo del conocimiento de la acción de factores interindividuales en medicina en general y en anestesia en particular ha sido lento. Variables como edad, origen étnico y sobre todo sexo fueron frecuente y largamente soslayados por considerarlos irrelevantes. Sólo recientemente se ha impulsado la tendencia de incluir equitativamente a miembros de ambos sexos como sujetos de estudio, en los proyectos de investigación médica. Con este panorama, la diferencia de respuesta a los analgésicos opioides de acuerdo al sexo ha recibido una creciente atención en años recientes.

Los estudios de la acción de los opioides realizados en animales de laboratorio, muestran una marcada diferencia de resultados entre sexos. En ratas y ratones la mayoría de los estudios reportan que la potencia y eficacia de los morfínicos administrados en forma sistémica son más altas en los machos que en las hembras⁽¹⁾. El aumento de esta sensibilidad a la analgesia por morfínicos en los animales machos ha sido documentado a través de varios métodos de provocación de dolor, entre los que se encuentran los de tipo térmico, somático, químico, visceral y eléctrico. Los resultados de los estudios anteriormente mencionados permiten teorizar que las diferencias de la analgesia opioide en cuanto a sexo pueden ser mediadas, cuando menos en parte, por sensibilidad del sistema nervioso central a los opioides. Otra posibilidad planteada para resolver lo anterior es que pudiera haber una concentración cerebral de morfina mayor en machos que en hembras en el caso de aplicación sistémica de los opioides, debido a diferencias de sexo en cuanto a disposición de fármacos. Sin embargo, en contra de ello hay una gran cantidad de trabajos orientados a dilucidar esto y se encuentra que los niveles séricos de opioides son iguales en los dos sexos en el momento de las pruebas⁽²⁾.

Se propuso asimismo la posibilidad de una distinta cantidad de receptores opiáceos (RO) en ambos sexos, encontrando que no hay diferencia de densidad de receptores mu y delta entre los cerebros de ratas machos y hembras⁽³⁾. Desde otra perspectiva se ha investigado la acción de los niveles de hormonas sexuales sobre la expresión de la analgesia morfínica. Al respecto se ha demostrado que en las ratas ovariectomizadas suceden dos fenómenos: la analgesia morfínica se incrementa con relación a sujetos hembras control y se encuentra un incremento de la afinidad de los RO a la morfina en estas ratas hembra. La causa por la cual sucede este fenómeno permanece desconocida^(4,5). Sin embargo, se sabe que en las ratas hembras tanto el tratamiento con esteroides ováricos como la ovariectomía alteran los sitios RO cerebrales. Una posibilidad para explicar esta diferencia, pudiera ser la coexistencia de receptores tanto opioides como de hormonas sexuales en la región mesencefálica gris central como en la amígdala y región supraóptica y que pudiera permitir la modulación del dolor por parte de las hormonas sexuales, teoría que actualmente está ganando aceptación⁽⁶⁾.

En humanos la analgesia opioide de acuerdo al sexo ha sido explorada en forma mínima y continúa siendo pobremente entendida, ya que los resultados no sólo son diversos, sino inclusive antagónicos: mientras que en las mujeres con dolor postcirugía dental se reportó una mayor disminución del dolor que los hombres, producto de la aplicación de opioides agonistas κ , como pentazocina, nalbufina y butorfanol, una vez que se cambió a la aplicación de morfina no hubo diferencia entre ambos sexos, lo cual apuntaría a una mayor sensibilidad o número de receptores κ en mujeres⁽⁷⁾. Sarton y cols en un estudio en voluntarios y aplicando morfina para disminuir el dolor por descarga eléctrica, midieron la concentración plasmática tanto de morfina como de sus metabolitos morfina 3 y 6 glucurónida, las cuales no difirieron entre hombres y mujeres y reportan que existe una mayor potencia de la morfina en mujeres⁽⁸⁾.

En abierta oposición de resultados con los trabajos anteriores, Cepeda y cols establecen, en un universo de 700 pacientes postquirúrgicos, que las mujeres tuvieron más dolor y requirieron 30% más morfina que los hombres para llegar a un grado similar de analgesia⁽⁹⁾, a la vez que Aubrun y cols cuantificando en una población de 4,317 pacientes el consumo de morfina postoperatoria por diferentes procedimientos quirúrgicos, encuentran que las mujeres requirieron 11% más de morfina para alivio del dolor que los hombres. Esta diferencia desapareció en pacientes mayores de 75 años⁽¹⁰⁾.

En cuanto a la potencia de los opioides relativa al sexo en el escenario transanestésico, Drover y Lemmens compararon la concentración plasmática de remifentanyl necesaria para una adecuada analgesia y encontraron una mayor concentración en mujeres⁽¹¹⁾.

Ante los antecedentes contradictorios citados nos propusimos investigar si en nuestro medio existe diferencia en el consumo de fentanyl transanestésico entre pacientes femeninos y masculinos, sometidos a algún procedimiento neuroquirúrgico y si la edad, en todo caso, influye en la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos 500 casos de pacientes, 247 hombres y 253 mujeres, sometidos a algún procedimiento neuroquirúrgico (Cuadro I).

Se incluyeron en el universo de estudio a pacientes con clasificación ASA I y II, sin evidencia clínica, de laboratorio o gabinete de patología hepática, renal, cardíaca o pulmonar importante. El rango de edad fue de 17 a 89 años. Ningún paciente recibió medicación preanestésica. Los pacientes fueron asignados a uno de tres grupos de acuerdo a su edad: Grupo 1 de 40 años o menos, grupo 2 entre 41 y 60 años de edad y grupo 3: de 61 años o más. A la llegada de los pacientes a la sala de operaciones se monitorizaron de la

Cuadro I. Tipos de cirugía.

Cirugía	Frecuencia	Porcentaje (%)
Discoidectomía lumbar	132	26.4
Craneotomía por tumor o hematoma	97	19.4
Instrumentación lumbar	72	14.4
Instrumentación cervical	72	14.4
Laminectomía lumbar	66	13.2
Derivación ventriculoperitoneal	17	3.4
Craneotomía por aneurisma	17	3.4
Hipofisectomía vía transesfenoidal	10	2.0
Endarterectomía carotídea	10	2.0
Ventriculostomía	7	1.4
Total	500	100

siguiente manera: electrocardiografía continua (derivaciones II y V5), oximetría de pulso, presión arterial no invasiva automática, transmisión neuromuscular a través de la colocación de equipo para aplicación de la prueba del tren de cuatro. La inducción se llevó al cabo con midazolam 0.05 a 0.07 mg/kg⁻¹, un bolo de fentanyl de 1 a 2 µg•kg⁻¹, lidocaína al 2% a razón de 1 mg•kg⁻¹, propofol de 1.2 a 2.8 mg•kg⁻¹ de acuerdo a la dosis necesaria para la pérdida de la conciencia del paciente. Una vez completa la inducción anestésica, se inició administración continua tanto de propofol (10 mg•kg⁻¹•h⁻¹), como de fentanyl (1.0 µg•kg⁻¹•h⁻¹) continua con una bomba de infusión (Anne infusion pump, Abbott Laboratories. North Chicago Ill). La relajación muscular se obtuvo por medio de una dosis en bolo de 100 µg•kg⁻¹ de vecuronio. Se procedió a la intubación orotraqueal con una sonda de calibre adecuado, cuya posición correcta se comprobó mediante capnografía y auscultación de ambos hemitórax. Se inició ventilación mecánica con oxígeno al 100%, frecuencia respiratoria de 10 ventilaciones por minuto y volumen corriente ajustado para obtener una presión al final de la espiración de CO₂ entre 28 y 32 torr en el capnógrafo.

La infusión inicial tanto de fentanyl como de propofol se mantuvo constante hasta antes de la incisión, cuando se administraron 1 a 2 µg•kg⁻¹ de fentanyl. La infusión de propofol se redujo a 8 mg•kg⁻¹•h⁻¹ a los 15 minutos después de la incisión y posteriormente se mantuvo entre 6 y 8 mg•kg⁻¹•h⁻¹ hasta las últimas etapas de la cirugía. Tomando como dato fundamental el aumento o la disminución de los valores de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca de más del 15% comparando los valores basales, los cuales fueron obtenidos durante la visita preanestésica, se modificó la tasa de infusión de fentanyl en incrementos o decrementos de 0.25 µg•kg⁻¹•h⁻¹ y en su caso la aplicación de bolos de 50 µg hasta lograr el plano analgésico adecuado. El consumo total tanto de fentanyl como de propofol se calculó divi-

diendo la cantidad total del fármaco, entre el tiempo de infusión en horas y fracción, dividido a su vez entre el peso del paciente.

La prueba estadística empleada para contrastar los valores de edad, índice de masa corporal, tiempo de anestesia y consumo de fentanyl y propofol fue la *t* de Student calculada utilizando el programa SPSS 12.0 for Windows. (SPSS Inc. 233 S Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606).

RESULTADOS

Dentro de los grupos no hubo diferencia significativa de promedio de edad, índice de masa corporal y duración de tiempo de anestesia (Cuadro II).

En el grupo 1 hubo una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de fentanyl entre hombres y mujeres, encontrando que las mujeres consumieron 22% más fentanyl que los hombres. En los otros grupos, aun cuando no hay diferencia significativa entre sexos, las mujeres siempre consumieron más que los hombres y observamos asimismo que el consumo de fentanyl se hace prácticamente igual en el grupo de mayor edad pasando de una diferencia de medias de 0.231 µg•kg⁻¹•h⁻¹ (11%) en el grupo 2, a 0.12 µg•kg⁻¹•h⁻¹ (8%) en el grupo 3.

En cuanto al propofol no hubo diferencia de consumo en ningún grupo (Cuadro III).

DISCUSIÓN

La diferencia de los efectos de los fármacos de acuerdo al sexo va tomando cada vez mayor importancia. En el caso de los anestesiólogos es trascendente tener conocimiento de lo anterior para poder determinar si en la práctica clínica se justifica tomar en cuenta las diferencias basadas en el sexo⁽¹²⁾.

Nuestros resultados muestran que en pacientes jóvenes hay una diferencia significativa de consumo de fentanyl transnervioso a favor de las mujeres sobre los hombres de 22%, la

Cuadro II. Datos demográficos y duración de cirugía de la muestra estudiada.

	Sexo	Número	Edad (años)	Duración cirugía (min)	Índice de masa corporal (kg/m ²)
Grupo 1	Masculino	63	32.05 ± 6.6	215.79 ± 78.33	25.82 ± 2.36
	Femenino	50	31.30 ± 6.36	224 ± 107.34	23.23 ± 2.17
Grupo 2	Masculino	74	48.38 ± 5.44	233.85 ± 93.88	26.55 ± 2.55
	Femenino	103	49.09 ± 5.66	216.84 ± 73.52	23.75 ± 2.48
Grupo 3	Masculino	110	69.11 ± 6.75	227.77 ± 78.61	25.39 ± 2.96
	Femenino	100	70.17 ± 6.81	242.50 ± 108.07	25.95 ± 2.79

Cuadro III. Consumo de fentanyl y propofol en cada grupo

	Sexo	Número	Consumo fentanyl (µg•kg ⁻¹ •h ⁻¹)	Consumo propofol (mg•kg ⁻¹ •h ⁻¹)
Grupo 1	Masculino	63	1.989 ± 0.7821	7.761 ± 1.2424
	Femenino	50	2.440 ± 0.9125*	7.591 ± 1.4801
Grupo 2	Masculino	74	2.080 ± 1.2642	7.763 ± 1.3124
	Femenino	103	2.311 ± 0.8621	7.591 ± 1.4244
Grupo 3	Masculino	110	1.416 ± 0.5540	6.693 ± 1.3505
	Femenino	100	1.537 ± 0.6055	6.532 ± 1.4104

p < 0.05 con respecto al mismo grupo

cual interesantemente va disminuyendo en los otros grupos etarios para situarse en 11% para los pacientes de mediana edad y 8% para el grupo de mayor edad, siempre a favor de las mujeres.

En animales de laboratorio la mayoría de estudios reportan que la potencia y la eficacia de morfina administrada sistémicamente son mayores en los machos que en las hembras^(2,3,13). Las investigaciones que utilizan la ruta central para la administración de opioides sugieren que las diferencias sexuales en cuanto a la analgesia opioide, son mediadas, al menos parcialmente, por diferentes sensibilidades del sistema nervioso central (SNC) a los opioides. La dosis efectiva 50 de morfina o del agonista μ selectivo DAMGO (D-Ala-MePhe-Gly-ol-encefalina), por vía intraventricular son menores en machos⁽³⁾. Inclusive cuando la morfina se administra directamente en regiones supraespinas del SNC, las cuales están críticamente ligadas a la inhibición descendente opioide del dolor, tal como la médula ventromedial rostral, se tiene como consecuencia una mayor analgesia en machos que en hembras⁽¹⁴⁾. Esta diferencia de sexo también se ve en otras especies como es el caso de monos rhesus. En un elegante estudio, Neguss y Mello comparan la sensibilidad de los monos machos y hembras ovariectomizadas, encontrando similitudes a la sensibilidad térmica. Estudiaron

asimismo la acción de morfina, butorfanol y nalbufina tanto en sujetos hembras ovariectomizadas como con reemplazo hormonal con estradiol, encontrando un mayor impacto en las hembras con reemplazo hormonal a quienes se administró butorfanol y nalbufina que son opioides de baja sensibilidad para RO μ y alta para RO κ . Los autores concluyen que sus resultados sugieren que los agonistas opioides en animales producen mayor antinocicepción en machos que en hembras y que la magnitud de estas diferencias sexuales puede estar inversamente proporcional a la eficacia de los RO μ o bien por la selectividad de RO μ vs RO κ , teniendo en las hembras una mayor presencia y acción los RO κ ⁽¹⁵⁾. Esto abre una serie de posibilidades de acciones de las hormonas sexuales en la analgesia opioide.

Es sabido desde hace años, que hay una interdependencia de receptores tanto opioides como esteroides sexuales ya demostrados en la sustancia gris periacueductal, lo que supondría una posibilidad de modulación de las hormonas sexuales sobre la analgesia opioide⁽¹⁶⁾. Existen también indicios de que las hormonas sexuales interactúan con transmisores inherentes al mecanismo de la analgesia opioide, como por ejemplo la serotonina y los péptidos leu y met-enkefalina, cuyas concentraciones difieren en machos y hembras. De hecho, el estradiol ha mostrado tener control sobre

la síntesis de péptidos opioides en el hipotálamo cuya cantidad difiere no sólo entre machos y hembras, sino a través del ciclo menstrual de las hembras⁽¹⁷⁾. La ovariectomía a su vez altera los niveles de los péptidos opioides leu y met-enkefalina y de la dinorfina A y B⁽¹⁸⁾. De lo anterior se deduce que en animales hembras, tanto la nocicepción basal como la sensibilidad a la analgesia opioide puede ser dependiente de esteroides sexuales y que en cuanto a la potencia de la morfina ha sido demostrado que es menor en los animales hembras que en los machos y que esta potencia varía de acuerdo al momento del ciclo menstrual en el que esté el sujeto, estableciendo que durante el estro es más débil y en el diestro la potencia se puede comparar en ocasiones con la potencia en animales machos⁽¹⁹⁾.

En humanos los resultados son poco claros. Al parecer las mujeres tienen un umbral al dolor más bajo que los hombres, a la vez que tienen menos tolerancia en el escenario experimental, tanto en la producción de dolor con pulsos eléctricos como térmicos⁽²⁰⁾. Frot y cols, utilizando capsaicina tópica, demostraron que la calificación del dolor de las mujeres es más intensa y desagradable que en los hombres⁽²¹⁾.

Es de tener en cuenta que la gran mayoría de los estudios en humanos se ha realizado con sujetos conscientes, los cuales están influidos necesariamente por la compleja percepción del dolor.

En el contexto biológico es muy complicado o imposible separar los componentes múltiples del dolor: el sensorial, el afectivo y el cognoscitivo. La mayoría de los esfuerzos en esta dirección van orientados a la dimensión afectiva del dolor construida de memoria de sensación tanto de desagrado como de rechazo y las emociones negativas asociadas a futuro. Las vías espinales a las estructuras límbicas y el núcleo medial talámico proveen de alimentación directa a las áreas del cerebro que manejan la situación afectiva. Esto

integra un conocimiento nociceptivo con información y memoria que le da la calidad de rechazo al dolor, su valencia negativa emocional y las respuestas inmediatas y prioritarias al mismo. Esta base fisiológica se ve modificada en cuanto al comportamiento, consecuencia del dolor en un poderoso contexto psicosocial. Existen diferencias socioculturales entre los sexos que indudablemente influyen conductas y características. Esto trae como consecuencia conductas estereotipadas en cuanto a que de los hombres se espera una conducta de resistencia al dolor, lo cual se ha demostrado desde la infancia temprana⁽²²⁾.

En el caso del paciente bajo anestesia, estos factores afectivos conscientes quedan probablemente suprimidos, por lo que la respuesta autonómica al dolor está más en relación con niveles de ocupación y acción de los RO e independientes del contexto afectivo.

En conclusión, nuestros resultados que muestran en las mujeres un mayor consumo de fentanyl en el transanestésico de cirugía nos llevan a aceptar la posibilidad de una mayor necesidad de fentanyl transanestésico en las mujeres en comparación con los hombres, diferencia que va disminuyendo conforme se pasa de grupo de pacientes jóvenes a pacientes de la tercera edad, lo cual podría, de alguna manera, hacer sospechar que la presencia o ausencia de esteroides sexuales juega un papel importante en la interacción de los opioides y los RO.

La investigación de la posible diferencia de necesidad de opioide por sexo está en sus albores. Una gran cantidad de trabajo es necesaria para determinar, sin lugar a dudas, la cantidad y calidad de opioides necesarios para una adecuada analgesia tanto pre, como trans y postanestésico de los pacientes de ambos sexos y en todas las edades, lo cual redundará seguramente en una mayor seguridad y eficiencia en el uso de los mismos.

REFERENCIAS

1. Kest B, Sarton E, Ahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. *Anesthesiology* 2000;93(2):539-547.
2. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:767-773.
3. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Pasternak GW, Bodnar RJ. Gender effects and central opioid analgesia. *Pain* 1991;45:87-94.
4. Ali B, Sharif S, Elkadi A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine – induced antinociception and dependence in rats and mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:342-344.
5. Hahn EF, Fishman J. Castration affects male rat brain opiate receptor content. *Neuroendocrinology* 1985;41:60-63.
6. Simerly RB, McCall LD, Watson SJ. Distribution of opioid peptides in the preoptic region: Immunohistochemical evidence for steroid-sensitive enkephalin sexual dimorphism. *J Comp Neurol* 1988;276:442-459.
7. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nt Med* 1996;11:1248-1250.
8. Sarton E, Olofsen E, Romberg B, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, Burm A, Tepperman L, Dahan A. Sex differences in morphine analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1245-1254.
9. Cepeda DS, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2003;97(5):1464-1468.
10. Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2005;103(1):156-160.
11. Drover DR, Lemmens HJM. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide

- anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998;89:869-877.
12. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(3):241-259.
13. Kavaliers M, Innes DGL. Developmental changes in opiate-induced analgesia in deer mice: Sex and population differences. *Brain Res* 1990;516:326-331.
14. Boyer JS, Morgan MM, Craft RM. Microinjection of morphine into the rostral ventromedial medulla produces greater antinociception in male compared to female rats. *Brain Res* 1998;796:315-318.
15. Negus SS, Mello NK. Opioid antinociception in ovariectomized monkeys: comparison with antinociception in males and effects of estradiol replacement. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290(3):1132-1140.
16. Krzanowska EK, Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res* 1999;821:224-230.
17. Romano GJ, Mobbs CV, Lauber A, Howells RD, Pfaff DW. Differential regulation of proenkephalin gene expression by estrogen in the ventromedial hypothalamus of male and female rats: Implications for the molecular basis of sexually differentiated behavior. *Mol Brain res* 1990;536:63-68.
18. Hong JS, Yoshikawa K, Lamartiniere CA. Sex related difference in the rat pituitary met-enkephalin level altered by gonadectomy. *Brain Res* 1982;251:380-383.
19. Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM. Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats. *Pain* 2003;103:285-302.
20. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. *Pain* 1998;74:181-187.
21. Frot M, Feine JS, Bushnell MC. Sex differences in pain perception and anxiety: A psychophysical study with topical capsaicin. *Pain* 2004;108:230-236.
22. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769-1772.