



Desarrollo del dolor fetal y neonatal

Development of fetal and neonatal pain

Dra. Claudia Ivonne Gutiérrez-Román*

Citar como: Gutiérrez-Román CI. Desarrollo del dolor fetal y neonatal. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (4): 251-255. <https://dx.doi.org/10.35366/112295>

RESUMEN. El dolor es el principal síntoma reportado a nivel mundial, es la principal causa de sufrimiento humano. Se considera que para que un individuo sienta dolor deben estar presentes: nociceptores, neurotransmisores del dolor, vías que llevan el estímulo al cerebro, el tálamo y conexión con la corteza. Por un tiempo se consideró que en esta etapa no se contaba con la madurez suficiente del sistema nervioso para sentir dolor; sin embargo, en la actualidad hay evidencia de que el feto presenta dolor; y su presencia altera el desarrollo del sistema nervioso. La presente revisión proporciona una visión actualizada de la ontogenia del dolor fetal y neonatal.

ABSTRACT. Pain is the main symptom reported worldwide, it is the main cause of human suffering. It is considered that for an individual to feel pain, the following must be present: nociceptors, pain neurotransmitters, pathways that carry the stimulus to the brain, the thalamus and connection with the cortex. For a time it was considered that at this stage the nervous system was not mature enough to feel pain, however, there is currently evidence that the fetus has pain; and its presence alters the development of the nervous system. This review provides an updated view of the ontogeny of fetal and neonatal pain.

INTRODUCCIÓN

El dolor es el principal síntoma reportado a nivel mundial, la principal causa de sufrimiento humano y la segunda causa asociada a limitación de la vida diaria; 14.8% de los pacientes pediátricos que acuden a consulta refieren algún tipo de dolor con mayor prevalencia (43%) entre los 6-12 años; hasta el momento este tipo de información no existe para la población fetal o neonatal^(1,2). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define al dolor como «Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial». Se considera que para que un individuo sienta dolor, deben estar presentes: nociceptores, neurotransmisores del dolor, vías que llevan el estímulo al cerebro, el tálamo y conexión con la corteza⁽³⁻⁵⁾.

Los nociceptores o fibras Aδ y C al activarse participan en la liberación de sustancias sensibilizantes (prostaglandinas, bradicinina, serotonina, sustancia P, histamina, citocinas, etcétera). El dolor se transmite y llega a la asta dorsal de la médula espinal: desde ahí la información se envía en dos direcciones: de vuelta a la periferia, iniciando una reacción de retirada (conciencia autónoma) y simultáneamente a la región talámica y otras regiones que funcionan como vías de relevo hacia la

corteza cerebral. Durante la respuesta dolorosa, el sistema nervioso sufre una polarización excitatoria (*Figura 1*)⁽⁶⁻⁹⁾.

El dolor en la etapa prenatal y postnatal se considera un signo y no un síntoma y su reconocimiento es reciente; para su evaluación se consideran los cambios hemodinámicos y moleculares.

Dolor fetal

Hablar de dolor fetal es un tema controvertido debido a que la percepción del dolor entre los adultos abarca la consciencia del sujeto y corteza cerebral activa. Las actualizaciones descritas por la IASP especifican que «la descripción verbal es sólo uno de varios comportamientos para expresar dolor; la incapacidad de comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano o un animal no humano experimente dolor». Ronald Reagan en 1983 fue el primero en describir el dolor fetal, para 1987 Anand y colaboradores publicaron el primer artículo donde se describía que a partir de la semana 30 a 35 de gestación (SDG) se podía sentir dolor; sin embargo, en la actualidad existe evidencia sobre su presencia alrededor de la 12 SDG momento en que aparece la subplaca (una estructura de desarrollo transitoria que se forma debajo la placa cortical), es decir, el feto experimenta dolor en el período en el que las estructuras nerviosas necesarias muestran una madurez funcional mínima^(5,9,10).

Palabras clave:

neonatos, feto, dolor, ontogenia, efectos a largo plazo.

Keywords:

neonates, fetus, pain, ontogeny, long-term effects.

* Estudiante de doctorado en la Unidad de Investigación Epidemiológica en Endocrinología y Nutrición, del Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Correspondencia:

Dra. Claudia Ivonne Gutiérrez-Román

E-mail: claudiagtizr23@gmail.com

Recibido: 29-06-2022

Aceptado: 15-08-2022



La anestesia fetal, presente desde los años 80, ha mostrado mejorar la salud materna y fetal, a pesar de ello aún hay autores que no creen que el dolor fetal exista, pero «el dolor no es como un interruptor» y «la investigación demuestra que los elementos neuronales en desarrollo pueden ser inmaduros, pero no inactivos» (Tabla 1)⁽⁹⁻¹¹⁾.

En la etapa fetal y neonatal existes factores que favorecen la hipersensibilidad e hiperalgesia como: mayor abundancia de fibras C, mayor número de nociceptores por centímetro cúbico, mayor distancia de recorrido del estímulo nervioso y vías inhibitorias descendentes subdesarrolladas, es decir, hay una polarización excitatoria propia del feto y del neonato⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Ontogenia del sistema nociceptivo

Los nociceptores aparecen inicialmente en la 7.5 SDG iniciando en la región peribucal y concluyendo en las mucosas en la semana 20, el arco reflejo inicia en la semana ocho. Los núcleos del tallo cerebral están presentes desde la semana 11-12 y las vías aferentes y eferentes de la médula espinal están establecidas desde la semana 12 (Figura 2)^(9,13).

A partir de la semana 12 se reporta la aparición de la subplaca, la cual cumple las funciones de la corteza cerebral desde la semana 12 hasta la 35, período en el que va involucionando hasta desaparecer a los tres meses postnatales; al mismo tiempo se va desarrollando la corteza, la cual se va estableciendo desde la semana 24. Paralelamente se observa la expresión de neuromedidores del dolor (Figura 2)^(9,13,15).

Algunos cambios de comportamiento que nos ayudan a determinar la presencia de nocicepción fetal son: el reflejo de retiro presente, sensibilidad táctil de la palma de la mano en la semana 10-11, de la planta de los pies 13-14 SDG y del tórax a la semana 20; parpadeo y sobresalto a la semana 24-25 y llanto fetal a la semana 30. La espectroscopía con rayos cercanos al infrarrojo (NIRS, por sus siglas en inglés) muestra alteraciones ante la punción de talón del feto desde la semana 24; mientras que el incremento de hormonas del estrés ante un proceso doloroso se ha detectado desde la semana 16-25. Recientemente se ha demostrado que, durante la cirugía fetal, los fetos pueden responder al dolor con bradicardia. La presencia elevada de diversas hormonas que generan sedación en el feto, como la pregnenolona, alopregnenolona, prostaglandina E2 (PGE2)

Tabla 1: Presencia de dolor fetal puntos en contra y a favor.

| Contra | A favor |
|-------------------------------|--|
| Corteza inmadura | Presencia de tálamo y subplaca Vías aferentes y eferentes establecidas Vías nociceptivas adecuadas |
| Mielinización escasa | La nocicepción incluye fibras C (amielínicas) |
| Estado de sueño continuo | Períodos de vigilia La hipnosis no da analgesia |
| Presencia de neuroinhibidores | Presencia de neuroactivadores Neuroinhibidores del dolor en menor proporción a los neuroactivadores |
| No verbalidad fetal | Signos hormonales y conductuales de dolor |

Modificada de: Bellieni CV.³

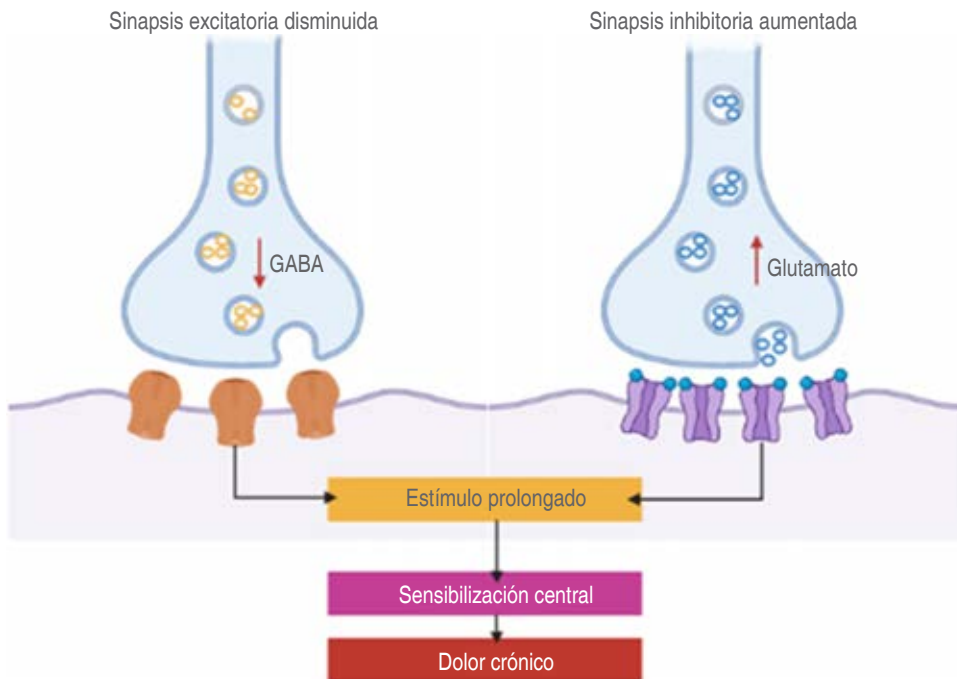


Figura 1:

Señalización nerviosa en presencia de dolor. Observamos una disminución de la sinapsis inhibitoria y un incremento de la excitatoria, que al perpetuarse se relaciona con sensibilización central y dolor crónico.

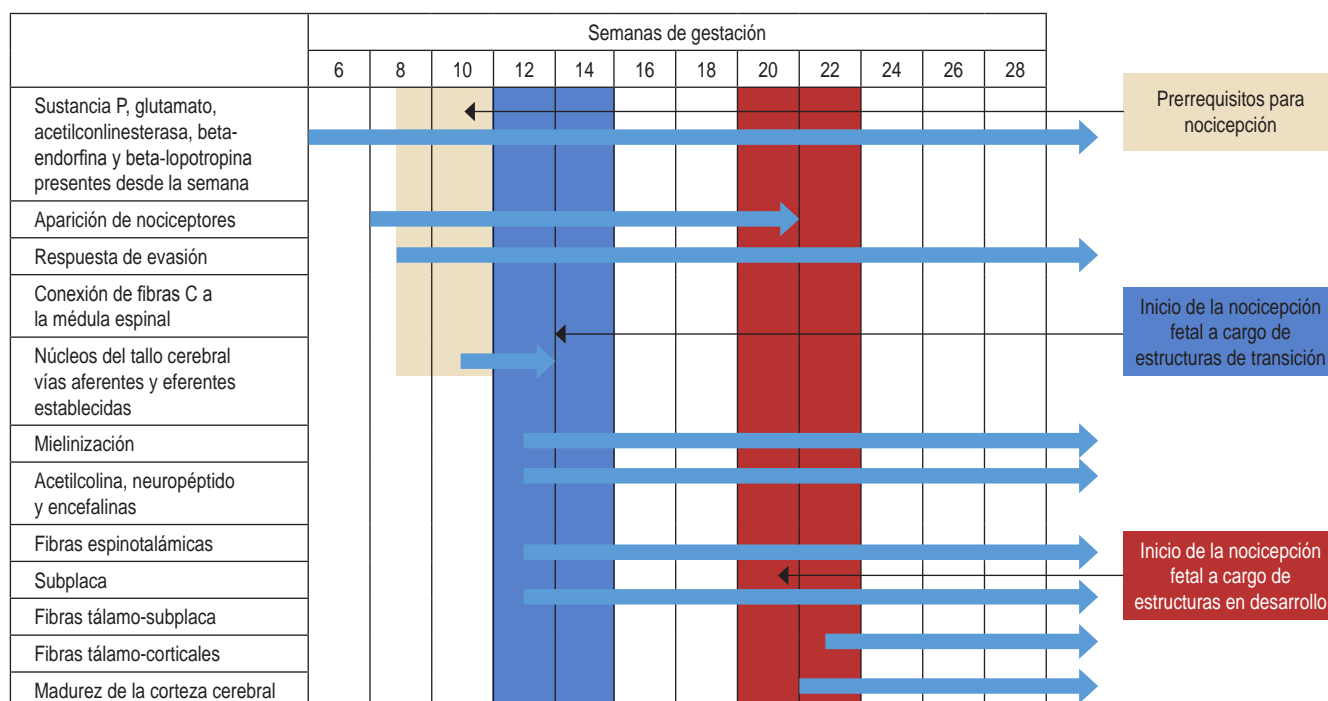


Figura 2: Ontogenia de la nocicepción: observamos en orden cronológico la aparición de neurotransmisores y órganos indispensables para la presencia se nocicepción en el feto.

y adenosina, fue por un tiempo el argumento de que el feto no sentía dolor; la evidencia más reciente muestra que el feto tiene un ciclo de vigila establecido desde la semana 25, mismo que puede alterarse ante la presencia de dolor (*Tabla 1*)^(5,9,11).

Dolor neonatal

En la actualidad está bien establecido que los recién nacidos pueden detectar, procesar y responder a estímulos dolorosos, ya que cuentan con todas las estructuras anatómicas al momento del nacimiento, independientemente de si es de término o no; además, está rodeado de un ambiente social y emocional el cual está implicado en la percepción de dolor. Los neonatos sanos no suelen presentar dolor con frecuencia, pero los neonatos que son hospitalizados sí, ya sea por los procedimientos médicos o por su patología. Se ha reportado que los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) pueden requerir de 11 a 14 procedimientos dolorosos al día^(15,16).

La vía descendente serotoninérgica sigue inmadura mostrando una reacción conductual exagerada a la provocación. El umbral medio para la respuesta inicial para un reflejo de evasión cutáneo medido por el test de Von Frey es menor para los prematuros (29 semanas de 0.237 G) que para recién nacidos de término (41 semanas de 0.980 G); en general, el umbral al dolor es 30 a 50% menor en el neonato que en un adulto. Además, la activación de la materia gris periacueductal no produce analgesia hasta el

día 21 postnatal, siendo el día 34 al 40 después del nacimiento cuando presentan una respuesta al dolor semejante a los adultos. Por otro lado, en el período neonatal hay mayor proporción de células gabaérgicas con menor expresión de receptores GABA (GABAR), menor liberación de acetilcolina y receptores opioides $\mu 2$ más abundantes (encargados de la depresión respiratoria, sedación y dependencia) que los $\mu 1$ (analgesia supraespinal, sedación, náuseas, vómito y constipación)⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

La inmadurez del neonato está presente en muchos órganos, lo cual interfiere no sólo en la presencia de dolor, sino también en la respuesta al tratamiento. De tal modo que el neonato presenta un comportamiento farmacocinético diferente debido principalmente a que: la absorción intestinal está retrasada, la dérmica está aumentada y la muscular tiende a ser variable; cuentan con un mayor volumen de distribución. En esta etapa, la barrera hematoencefálica aún es inmadura lo que favorece a la distribución farmacológica central; mientras que, en general, hay menor distribución farmacológica y mayor cantidad de fármaco libre por disminución de proteínas plasmáticas como albúmina y globulina. La filtración glomerular está reducida (10 mL/min/m² en un recién nacido de término), así como absorción y secreción tubular disminuidas⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Metabólicamente contamos con pacientes con menor contenido de proteínas microsomaes 26 mg/g (40 mg/g en el adulto) y un metabolismo hepático de fase I y II disminuidos (*Tabla 2*)⁽²⁰⁻²³⁾.

Consecuencias de la presencia de dolor fetal y neonatal

El dolor fetal y neonatal modifica la expresión de neurotransmisores, receptores de membrana y citocinas, generando sensibilización central. Los pacientes con mayor riesgo para presentar dolor crónico son los que reciben procedimientos dolorosos repetidos, los prematuros y los que no reciben analgesia. La presencia de dolor neonatal genera estancias prolongadas en la UCIN, alteración de los umbrales del dolor

y un comportamiento anormal relacionado con el dolor en la infancia y en etapas posteriores. Se ha demostrado que la presencia de dolor en etapa fetal o neonatal se traduce en modificación de estructuras cerebrales mostrando un aumento en la activación de la corteza somatosensorial, cíngulo anterior e ínsula y una disminución en el tamaño de la amígdala, tálamo y cerebro, generando problemas en el neurodesarrollo como: déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), ansiedad y depresión (Figura 3). Por un

Tabla 2: Ontogenia de las enzimas hepáticas que participan en el metabolismo.

| Enzima | Feto | Neonato | Un mes al primer año | Adulto | Alcanza los niveles |
|---|-------|---------|----------------------|--------|---|
| CYP3A7 | 1 | 0 | 0 | 0 | Sólo se expresa en feto |
| CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 | < 0.1 | 0-0.35 | 0.1-0.5 | 1 | Todas las enzimas de la familia CYP450 alcanzan los niveles del adulto después del primer año |
| UGT1A1 | - | + | + | + | 3-6 meses |
| UGT1A6 | - | + | + | + | Adolescencia |
| UGT2B7 | + | + | + | + | 2-3 meses |
| SULT1A3 | ++ | + | + | - | Disminuye en el período perinatal y desaparece en el adulto |
| SULT1A1 | ¿? | ¿? | ¿? | ++ | |
| SULT2A1 | ¿? | ¿? | ¿? | ++ | |
| GSTA1/2 | + | ++ | ++ | ++ | Primeros días de nacimiento |
| GSTM | + | ++ | ++ | ++ | Disminuye en el período perinatal y desaparece en el adulto |
| GSTP | ++ | + | + | - | |
| EPHX1 | + | + | + | + | No hay correlación de menor expresión en algún período |
| EPHX2 | + | + | + | + | |
| NAT2 | + | + | + | + | ¿? |

CYP450 = citocromo P450. UGT = glucosiltransferasa. SULT = sulfotransferasa. GST = glutatión S transferasa, EPH = epóxido hidrolasa. NAT = N-acetiltransferasa. Las enzimas de la familia CYP450 se expresan en proporción a uno con el adulto, las de fase II se representan con (-) actividad de la proteína no detectable. (+) actividad de la proteína detectable. (++) altos niveles de actividad. ¿? = datos desconocidos sobre la expresión de la proteína.



Figura 3:

Modelo biopsicosocial esquemático de los vínculos potenciales entre el dolor temprano en el prematuro y el resultado de dolor en recién nacidos y adultos. En el lado izquierdo, observamos los factores biológicos, psicológicos y experiencias que pueden influir en la presencia de dolor en la etapa neonatal y, en el lado derecho, las implicaciones en todos los ámbitos que esto puede ocasionar en la vida posterior. UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

tiempo se asoció a estos trastornos al uso de fármacos opioides y sedantes en neonatos; en la actualidad se ha demostrado que este deterioro es más recuperable, en comparación con los pacientes con dolor no tratado. Por otro lado, este deterioro asociado a fármacos implica otros factores y la presencia de polimorfismos específicos, por ejemplo, la presencia de sepsis o cirugía + polimorfismos de factor neurotrófico derivado del cerebro, entre otros⁽²⁴⁻²⁶⁾.

DISCUSIÓN

El descubrimiento de estructuras de transición como la subplaca permitió el reconocimiento del dolor fetal; sin embargo, la forma de detectarlo es mediante: cambio de comportamiento, alteraciones electroencefalográficas y alteraciones en los niveles hormonales del feto, es por ello que según la IASP es considerado como nocicepción. El umbral al dolor de un neonato es menor; por lo tanto, procedimientos simples, como pinchazos de rutina en el talón o quitar la cinta adhesiva, pueden ser dolorosos y estresantes.

Los neonatos, aunque no puedan comunicarse verbalmente para referir dolor, pueden presentar cambios de comportamiento y cambios hemodinámicos; en la actualidad existen diversas escalas validadas para su evaluación y su uso debe ser incluido como una rutina^(5,11).

CONCLUSIÓN

El feto cuenta con todas las estructuras primordiales inmaduras para sentir dolor en la semana 12, sin embargo, la terminología actual sólo describe esto como presencia de nocicepción. Aspectos importantes como la prematuridad interfieren en la percepción del dolor, ya que predispone al requerimiento de una UCIN y de procedimientos dolorosos; esto condiciona a alteraciones en el neurodesarrollo y desarrollo psicosocial, así como a la percepción de dolor en la vida futura.

Conflicto de intereses: declaro no tener conflicto de intereses.
Financiamiento: ninguno.

REFERENCIAS

1. Grout R, Thompson-Fleming R, Carroll AE, Downs SM. Prevalence of pain reports in pediatric primary care and association with demographics, body mass index, and exam findings: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2018;18:363.
2. IASP. IASP Announces Revised Definition of Pain. (Access 06-02-2022). Available in: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475&navItemNumber=643>
3. Bellieni CV. New insights into fetal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:101001.
4. Raffaelli W y Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J of Pain Res*. 2017;10:2003-2008.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161:1976-1982.
6. Dissanayake DWN y Dissanayake DMD. The physiology of pain: an update and review of clinical relevance. *JCCP*. 2015;46:19-23.
7. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:2-7.
8. Chen G, Zhang YQ, Qadri TJ, Serhan CN, Ji RR. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain. *Neuron*. 2018;100:1292-1311.
9. Sekülic S, Gebauer-Bukurov K, Cvijanovic M, et al. Appearance of fetal pain could be associated with maturation of the mesodiencephalic structures. *J Pain Res*. 2016;9:1031-1038.
10. Derbyshire S, Bockmann JC. Reconsidering fetal pain. *J Med Ethics*. 2020;46:3-6.
11. Pierucci R. Fetal pain: the science behind why it is the medical standard of care. *Linacre Q*. 2020;87:311-316.
12. Ellison D.L. Physiology of pain. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;26:397-406.
13. Bellieni CV. Analgesia for fetal pain during prenatal surgery: 10 years of progress. *Pediatr Res*. 2021;89:1612-1618.
14. Grupo de Trabajo de Dolor en Neonatología, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Manejo del dolor en Neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117:S180-S194.
15. Perry M, Tan Z, Chen J, Weidig T, Xu W, and Cong XS. Neonatal pain: perceptions and current practice. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30:549-561.
16. Allegaert K and Anker JN. Neonatal pain management: still in search of the Holy Grail. *Int J of Clin Pharmacol Ther*. 2017;54:514-523.
17. AAP committee on fetus and newborn and section on anesthesiology and pain medicine. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics*. 2016;137:e20154271.
18. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Clancy B, Hall RW, and Anand KJS. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol*. 2007;31:275-282.
19. González C. Pharmacology In The Pediatric Patient. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27:652-659.
20. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:30-38. doi: 10.1111/pan.12176.
21. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacology*. 2015;79:395-404.
22. Martin LD. Principios básicos de la anestesia neonatal. *Rev Colomb Anestesiol*. 2017;45:54-61.
23. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19:262-276.
24. Chau C, Ranger M, Bichin M, et al. Hippocampus, amygdala, and thalamus volumes in very preterm children at 8 years: neonatal pain and genetic variation. *Front Behav Neurosci*. 2019;13:1-14.
25. Doesburga DS, Chaud CM, Cheung TPL, et al. Neonatal pain-related stress, functional cortical activity and visual-perceptual abilities in school-age children born at extremely low gestational age. *Pain*. 2013;154:1946-1952.
26. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:101005.