



Neurofisiología del Dolor en el Feto y en el Recién Nacido

Autora: Dra. Ma. Antonieta Flores Muñoz. Médica Especialista en Pediatría Adscrita al Centro Nacional de Capacitación en Terapia del Dolor.

Estudios hechos en las últimas décadas han demostrado que el recién nacido experimenta mayor dolor que un adulto y que el dolor en etapas tempranas repercute de manera considerable en el umbral de éste, así como en la mayor incidencia de dolor recurrente en fases ulteriores de desarrollo. Actualmente existen evidencias de que el feto sufre dolor en respuesta a estímulos nociceptivos y se manifiesta por cambios conductuales, hemodinámicos y bioquímicos. Aunque se ponga en tela de juicio,^{1,2,3} el feto es capaz de percibir el dolor.

La falta de tratamiento del dolor en la etapa de recién nacido deriva en somatización, disminución de la capacidad de aprendizaje y conductas adictivas.

Nocicepción

Básicamente la nocicepción en recién nacidos y lactantes es similar a la del adulto e incluye la transducción, transmisión, percepción y modulación. La transducción se refiere al proceso en el cual un estímulo nocivo se transforma en señales eléctricas en las terminaciones sensitivas sensoriales (nociceptores aferentes primarios) y es transmitido a la médula espinal. Los nociceptores aferentes primarios son de dos tipos: fibras A-delta y C.

La transmisión es la propagación del impulso a través del sistema nervioso por las fibras aferentes primarias que hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal; una segunda orden de neuronas en la lámina del asta dorsal de la médula se descarga hacia tallo cere-

Bibliografía

1. Dertysshire SWG, FuredA, Gløer V, Fisk NSzarwaski Z, Lloyd-ThomasAR, et al. Do fetuses feel pain? *BMI* 1996;313:795-9 (28 September).
2. AR Lloyd-ThomasM, Fitzgerald. For Debate Reflex responses do not necessarily signify pain. *BMI* 1996;313:797-798 (28 September).
3. Saundes, PJ. Do fetuses feel pain? We should give them the benefit of the doubt (Letter) *BMI* 1996;314 (7076) January 25, 1997, p. 303.
4. B Gollanu, EJ Kane, KS Galloway, M Yaster. Pediatric Acute Pain Management. *Pediatr Clin of North Am* Vol. 47, No 3:559-587 Jun. 2000.
5. Fitzgerald M. Developmental biology of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*, 75, 177-185. 1995.
6. LS Franck, CS Greenberg, B Stevens Pain Assessment in Infants and Children *Pediatr Clin of North Am* Vol 47, No 3:487-512. Jun 2000.
7. Anand KJ, Carr DB. The Neuroanatomy, Neurophysiology and Neurochemistry of Pain, Stress and Analgesia in Newborns and Children *Pediatr Clin North Am* Vol 36, No 4:795-822 August 1989.
8. Gless J, Stutgen G. Morphologic and functional development of the skin: Physiology of the Prenatal Period Vol II. New York: Appleton-Century-Croft; 1970, pp. 889.
9. Mahieu-Caputo D. Fetal pain. *Presse Med* 2000 Apr; 29(12):663-9.
10. Vanhatalo S. Fetal pain? *Brain Dev* - 2000 May; 22(3):145-50.
11. Gløer V. Fetal pain: implications for research and practice. *Br J Obstet Gynaecol* 1999 Sept; 06(9):881-6.
12. Giannakouloupolos X. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intruterine needling. *Lancet* 1994 Jul; 344(8915):77-81.
13. JMA Teixeira et al. Acute cerebral redistribution in response to invasive procedures in the human fetus. *Am J of Obst Gyn*. Volume 181. No 4 October 1999.
14. NM, Fisk, R, Gitau, JM, Teixeira, X, Giannakouloupolos AD, Cameron VA, Gløer. Effect of Direct Fetal Opioid Analgesia on Fetal Hormonal and Hemodynamic.
13. Stress Response to Intruterine Needling. *Anesthesiology* 1995. No 4. October 2001.
15. Anand KJ Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav* 1999 Jun; 66(4):627-37.
16. Anand KJ S, Scalzo FM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate* 2000 Feb; 77(2):69-82.
17. M Fitzgerald. Neurobiology of fetal and neonatal pain. *D.Wal, R Melzack: Textbook of Pain, Third Edition. Churchill Livingstone* 1994.
18. Grunau R/E, Withfield MF, Eitrie JH, Fryer EL. Early pain experience child and family factors as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and full term children. *Pain* 1994b; 56:353-359.



Desarrollo de sinapsis entre fibras sensitivas y neuronas receptoras en el asta dorsal de médula espinal. Se observan grupos de células y fibras catecolaminérgicas.

bral, tálamo y proyecciones talamocorticales.⁴

El estímulo nociceptivo, que puede ser mecánico, térmico o químico, produce daño tisular y libera sustancias tales como la bradicinina, potasio, prostaglandinas, citocinas, factor de crecimiento nervioso, catecolaminas y sustancia P; asimismo, estimula a las fibras aferentes primarias, las cuales transmiten la información desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal.

Las fibras A-delta (fibras largas, mielinizadas y de rápida conducción) y las fibras C (pequeñas, amielínicas y de lenta conducción) son las responsables de la transmisión del impulso doloroso. La mielinización incompleta no implica bloqueo de la transmisión de los estímulos nociceptivos, que son perfectamente transmitidos por las fibras amielínicas C o pobremente mielinizadas A delta. En el recién nacido la transmisión se lleva a cabo principalmente por las fibras amielínicas C y

pobremente mielinizadas A-delta, por lo que la conducción es más lenta comparada con la del adulto.

La modulación tiene lugar cuando se modifica la información nociceptiva por mecanismos endógenos y puede atenuar o amplificar la señal inicial. Uno de los sitios importantes de la modulación se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal. La modulación se lleva a cabo de manera interneuronal y por vías descendentes inhibitorias desde el tálamo y tallo cerebral. En estas vías las neuronas liberan neurotransmisores inhibitorios como la norepinefrina, serotonina, ácido gama-aminobutírico, glicina y encefalina, mismos que bloquean la liberación de sustancia P, glutamato y otros neurotransmisores excitatorios.

Los neurotransmisores que amplifican la información del estímulo nociceptivo desde la periferia son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la neurokinina.

Cuando los aminoácidos excitatorios actúan sobre el N-metil-D-aspartato (NMDA) induciendo una despolarización prolongada y un fenómeno de *windup* surge la sensibilización central. Este concepto es fundamental para comprender las alteraciones que sufre el recién nacido, principalmente el prematuro sometido a estímulos dolorosos repetitivos; estos últimos provocarán cambios en su sistema del dolor.

En el recién nacido los neurotransmisores excitatorios son abundantes, mientras que los inhibitorios son escasos, y se observa un incremento en la excitabilidad del asta dorsal de médula espinal con un aumento en la sensibilidad al dolor.⁵ El impulso nociceptivo alcanza el tálamo por un orden secundario de neuronas en el haz espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico y se distribuye en el cerebro.

La percepción se refiere a la interpretación emocional, significado cognoscitivo del estímulo nociceptivo. No existe un centro específico de percepción del dolor, ésta ocurre dentro de una "neuromatriz distributiva"⁶ que en el recién nacido es difusa e intensa debido a la estimulación predominante de fibras C y A-delta pobremente mielinizadas. La modulación descendente ocurre cuando proyecciones desde áreas supraespinales como sustancia gris periacueductal, núcleo rafé y *locus coeruleus* liberan neurotransmisores inhibitorios (norepinefrina, serotonina, opioides endógenos, GABA y acetilcolina).

Respecto a la nocicepción del recién nacido, se puede decir que éste presenta mayores áreas de recepción, transmisión más lenta, menor modulación inhibitoria y percepción más acentuada en comparación con el adulto.

Desarrollo Anatómico de las Vías del Dolor ⁷

El desarrollo de sustratos anatómicos necesarios para la transmisión del dolor ocurre principalmente durante el periodo fetal y los primeros meses de la etapa de lactante. Se ha demostrado que la densidad de terminaciones nociceptivas cutáneas al final de la vida fetal y en el recién nacido pueden igualar o exceder a las de la piel del adulto.⁸

La percepción sensitivo cutánea aparece en el área peribucal en el feto a la séptima semana de vida intrauterina y es precedida y sincronizada por el desarrollo de sinapsis entre fibras sensitivas y neuronas receptoras en el asta dorsal de la médula espinal. A las 20 semanas, la sensibilidad se ha difundido en toda la superficie cutánea y en mucosas. Por su parte, la diferenciación morfológica de las neuronas del asta dorsal en la médula espinal inicia alrededor de las 13 semanas de vida intrauterina; el desarrollo adicional prosigue con su disposición en

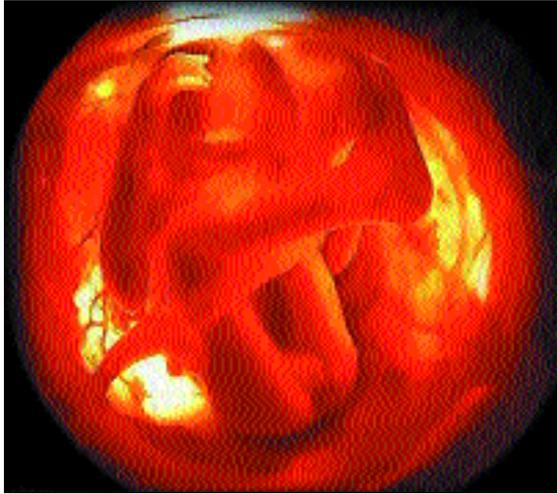


Entre la semana 18 y 20 el feto elabora respuestas pituitario-adrenales, simpático-adrenales y de estrés ante estímulos negativos como insultos.

las láminas de Rexed junto a la formación de interconexiones sinápticas y vesículas de neurotransmisores específicos para dar lugar a un asta dorsal madura en algunas regiones de la médula espinal hacia las 30 semanas.

Las vías nerviosas relacionadas con nocicepción en la médula espinal y tallo cerebral (espinotalámica lateral, trigeminal espinal, espinoreticular, cervical dorsal y espinocerebelosa) están mielinizadas por completo hasta el tálamo a las 30 semanas, a partir de entonces las conexiones nociceptivas talamocorticales a través del extremo posterior de la cápsula interna y la corona radiada presentan mielinización completa a las 37 semanas.

La formación de la neocorteza fetal empieza a las ocho semanas, hacia las 20 semanas tiene un complemento total de 10000,000,000 (10 a la 9) neuronas. Los procesos dendríticos de neuronas corticales muestran arborización profusa y desarrollan blancos sinápticos para las fibras talamocorticales y conexiones intracorticales eferentes. Las neuronas aferentes en el tálamo producen axones que crecen dentro del cerebro antes de la mitad de la gestación. Entre las 20 y 24 semanas se ➔



Células endorfinérgicas en los lóbulos anterior y medio de la hipófisis fetal reaccionan a estímulos con CRF *in vitro* (Factor Liberador de Corticotropina y Dopamina).

establecen conexiones talamocorticales y la sinaptogénesis.

El recién nacido cuenta con los componentes anatomofuncionales para experimentar dolor. Durante la etapa de lactante y preescolar ocurre el desarrollo adicional de las vías para el dolor, se refinan las modalidades sensitivas y conexiones intracorticales con el sistema límbico y las áreas afectivas, y de asociación en la corteza frontal y parietal en la ínsula. También en este periodo se desarrolla la inhibición de neuronas e interneuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal y los núcleos sensitivos del tallo cerebral. Es fundamental hacer hincapié en que en estos periodos hay gran plasticidad cerebral, por lo que las experiencias dolorosas pueden determinar la estructura final del sistema del dolor del ser humano adulto.

Neurotransmisores en el Feto

Entre las ocho y diez semanas de gestación aparecen en el asta dorsal las fibras que contienen somatostatina, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). De las 12 a las 14 semanas surgen

mediadores como encefalina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP); estos péptidos aumentan conforme avanza la gestación, elevándose de manera importante en el periodo perinatal. Catecolaminas y otras monoaminas se observan en el asta dorsal durante etapas medias y finales de la gestación, así como fibras y células positivas para sustancia P en áreas del tallo cerebral y centros relacionados con la nocicepción y antinocicepción endógena. En la hipófisis fetal se distinguen células endorfinérgicas en los lóbulos anterior e intermedio, posteriormente hay aumento de endorfina beta; durante la etapa de nacimiento se liberan opioides endógenos, mismos que se encuentran en concentraciones más elevadas cuando existe sufrimiento fetal, asfixia, infecciones y en hijos de madres drogadictas.

Dolor Fetal

Actualmente se habla de dolor en el feto^{9,10} e inclusive de las implicaciones para la práctica y la investigación.¹¹ Existen evidencias de dolor fetal como las señaladas por Ginnakouloupoulos y colaboradores,¹² quienes demostraron que hay aumentos de β -endorfinas y cortisol como respuesta a transfusión intrahepática en fetos de 23-24 semanas. De igual forma se han reportado cambios en la circulación de la arteria cerebral media en fetos desde 16 semanas como reacción a procedimientos invasivos.¹³ Por otro lado, Fisk y colaboradores¹⁴ probaron que el uso de analgesia fetal en procedimientos *in utero* reduce la respuesta al estrés. En el feto hay preponderancia de sustancias transmisoras de dolor, por ejemplo, la sustancia P es producida en mayores cantidades durante el desarrollo fetal que en otras etapas de la vida.

Dolor en el Recién Nacido

En comparación con el adulto, un recién nacido siente más dolor, su efectividad para

bloquear estímulos dolorosos es menor y tiene mayores áreas de recepción, más concentración de sitios receptores para sustancia P y menor madurez o desarrollo de las vías inhibitorias. La transmisión de impulsos dolorosos se realiza principalmente por medio de fibras C no mielinizadas, más que A-delta mielinizadas, con menor precisión de transmisión de la señal en médula espinal y con deficiencia de neurotransmisores inhibitorios.

El estado catabólico que produce el dolor en el recién nacido y en el lactante es más notable que en el adulto, dado que los primeros tienen menor reserva nutricional, tasas metabólicas superiores, áreas más grandes que requieren mayor producción de calor y una proporción más grande entre cerebro y peso corporal con aumento en los requerimientos de glucosa. El recién nacido necesita conservar el crecimiento somático y adaptarse a la vida extrauterina y a la nutrición enteral. Asimismo, presenta una maduración de sistemas enzimáticos y reservas mucho menores de proteínas, carbohidratos y grasas.

El dolor produce anorexia, estado nutricional deficiente, retardo en la cicatrización, trastornos del sueño, irritabilidad e incremento de la morbilidad y la mortalidad tal como lo reportan Anand y colaboradores. Estudios en ratas recién nacidas han probado que el dolor en la etapa de recién nacido puede llevar al alcoholismo y a otras adicciones.¹⁵ El aprendizaje del dolor surge desde la primera experiencia dolorosa y tiene efectos muy profundos en la percepción subsecuente y sus respuestas.

El sistema nervioso del recién nacido y del lactante menor está en continuo desarrollo y posee un alto grado de plasticidad. Experiencias dolorosas en etapas de recién nacido y lactante pueden influenciar la arquitectura final del cerebro del adulto. Anand K.J. propone que



A la semana 30 las vías espinotalámica lateral, trigeminal espinal, espinoreticular, cervical dorsal y espinocerebelosas están completamente mielinizadas.

la actividad receptora de NMDA desde la separación materna y el aislamiento sensorial incrementa la apoptosis en múltiples áreas del cerebro inmaduro.¹⁶ La exposición a estímulos dolorosos repetitivos puede causar una excesiva activación de aminoácidos excitatorios de NMDA resultando en daño excitotóxico de las neuronas en desarrollo. Estos cambios promueven fenotipos conductuales distintos como alteración de la sensibilidad al dolor, incremento de la ansiedad, estrés, conductas adictivas, déficit de atención e hiperactividad y patrones de conducta autodestructiva.

Dolor en el Prematuro

El umbral al dolor y al reflejo flexor es más bajo y hay periodos prolongados de hipersensibilidad después de estímulos nociceptivos repetitivos, lo cual ha sido demostrado en modelos animales (ratas prematuras).¹⁷ Estos cambios no se presentan con analgesia.

En el prematuro el umbral al dolor es menor en el género masculino y resulta todavía más bajo ante estímulos dolorosos repetitivos (fenómeno de *windup*). La excitabilidad alte- ➔



El dolor en el recién nacido es mayor que en el adulto, pues presenta menor efectividad para bloquear los estímulos dolorosos.

rada se extiende por arriba y por debajo a nivel medular del dermatoma estimulado, lo que puede ocasionar que estímulos no nociceptivos se perciban como tales; entonces, la palpación, el examen físico y los procedimientos de enfermería resultan dolorosos. Durante los periodos de hipersensibilidad cualquier estímulo es capaz de activar el sistema fisiológico de respuesta al estrés, resultando en una estimulación nociceptiva crónica clasificada como dolor crónico o disconfort.

Las sustancias inhibitorias son cuantitativamente insuficientes en el prematuro. La serotonina se halla en concentraciones útiles después de las seis semanas de VEU. Biológicamente el prematuro presenta un desequilibrio cuali-cuantitativo a favor de sustancias transmisoras de dolor.

Respuesta Fisiológica al Dolor

Como en otras etapas de la vida, frente al dolor el prematuro reacciona con incremento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno y del flujo sanguíneo cutáneo, y aumento de la presión intracraneana.

Los cambios en la presión intratorácica y los movimientos respiratorios asociados con el dolor agudo ocasionan alteraciones en el volumen y flujo sanguíneo cerebral. Procedi-

mientos invasivos como succión endotraqueal, aplicación de sondas de alimentación y punción de talones originan variaciones en el flujo y oxigenación cerebral, lo que incrementa el riesgo de hemorragia intraventricular con secuelas en el neurodesarrollo.

La venopunción, ventilación mecánica, succión endotraqueal y procedimiento de enfermería provocan cambios hormonales, cardiovasculares y en la respuesta inmune. Los exprematuros pueden sufrir secuelas, entre ellas, déficit neurológico, desórdenes neuroconductuales, problemas psicosociales (con mayor incidencia en el género masculino), retraso mental, desarrollo motor lento, déficits visuales y auditivos, problemas de aprendizaje, trastornos del lenguaje, déficit de atención e hiperactividad, impulsividad y falta de control social, así como escasa habilidad para adaptarse a situaciones nuevas.

Grunau y colaboradores, en 1997, realizaron estudios en recién nacidos prematuros y de término; observaron que experiencias dolorosas tempranas son precursoras para la somatización.¹⁸

Conclusiones

Desde la vida intrauterina el ser humano está expuesto al dolor, existe un lenguaje no verbal en el recién nacido y el feto que indican que sufre dolor o disconfort. Es necesaria una definición de dolor que sea aplicable a las diversas etapas de la vida así como a las posibles diferencias en patologías como el retraso psicomotor o genopatías. El dolor neonatal puede tener serias consecuencias que afectan tanto al individuo como a la sociedad misma; me pregunto de una manera hipotética, ¿cuántas adicciones, suicidios y problemas sociales se podrían prevenir tan sólo tratando el dolor en el recién nacido? **DOLOR**