

Evidencias Científicas de Dolor Fetal

Dra. María Belén Eyheramonho

Licenciada en Genética por la Universidad Nacional de Misiones

Doctora de la Universidad de Buenos Aires en el área de Microbiología

Honorable Cámara de Diputados de la Nación

22 de Mayo de 2018

Mi exposición será en torno a lo que experimenta a nivel celular y molecular un ser humano durante su etapa fetal.

Antes de comenzar quiero agradecer la generosa colaboración de tres científicos, reconocidos expertos a nivel internacional por sus estudios sobre el dolor, la Dra. Luana Colloca, el Dr. Carlo Bellieni y el Dr. Kanwaljeet Anand, y la colaboración de la Dra. Colleen Malloy, neonatóloga de un hospital de niños de Chicago.

Los datos que voy a presentar están tomados de artículos científicos publicados en revistas indexadas, listados en la base de datos pubmed.gov, la cual utilizamos los científicos alrededor del mundo para consultar el estado del arte de nuestros temas de investigación, y en la cual también aparecen nuestras publicaciones, fruto del trabajo de investigación.

En un marco científico, hablaré de la experiencia de dolor como realidad objetiva, medida empíricamente a través de los niveles de hormonas liberadas en respuesta al estrés, como el cortisol, producido por las glándulas suprarrenales, y la beta-endorfina, neurotransmisor producido en el sistema nervioso central.

El problema del dolor fetal, sobre el cual hay abundante bibliografía científica (Anand&Maze, 2001; Anand, 2007; Lowery *et al*, 2007), es un interrogante legítimo que podría parecer muy sencillo, pues los recién nacidos prematuros sufren dolor sin duda, y parece absurdo pensar en que un feto de la misma edad gestacional no lo sienta. Un autor argumenta que el feto no experimenta dolor basando sus conclusiones en datos provenientes de ratas, no de humanos, y en hallazgos científicos de los años 80, siendo que contamos con casi 40 años de evidencias posteriores (Derbyshire, 2006). Hay quienes opinan que el dolor fetal no existe porque, dicen, en el vientre materno hay sustancias analgésicas (como progesterona y prostaglandinas). No obstante, se ha demostrado que esas sustancias son sólo módicamente sedativas, y absolutamente no analgésicas; además, el nivel de estas sustancias en la sangre del feto no es muy diferente del nivel en la sangre de la madre, la cual no recibe analgesia por la presencia de esas sustancias (Bellieni *et al*, 2018).

Los seres humanos respondemos al estrés a través de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y del sistema nervioso autónomo. Los principales reguladores del eje HHA son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP). La CRH activa a su vez la producción de corticotropina (ACTH) y cortisol. A las 12 semanas de gestación, ya se encuentran presentes en el feto tanto la CRH como la AVP (Mastorakos & Ilias, 2003).

Se ha argumentado, que la presencia de respuestas hormonales al dolor no significa que haya percepción del dolor. No obstante, los pacientes anestesiados no muestran incremento en hormonas del estrés durante la cirugía (Bellieni&Buonocore, 2012). Diferentes estudios mostraron un incremento dramático en hormonas del estrés durante una transfusión de sangre fetal a través de la vena hepática, atravesando la piel inervada, mientras que la transfusión realizada a través de la vena umbilical, no inervada, no mostró dicho incremento. Asimismo, se observó en dichas investigaciones que la respuesta hormonal al estrés por parte del feto es independiente de la respuesta de la madre (Giannakoulopoulos *et al*, 1994; Giannakoulopoulos *et al*, 1999; Gitau *et al*, 2001).

Por otro lado, la literatura científica indica que el desarrollo de las vías de señalización del dolor comienza tempranamente en el sistema nervioso fetal (Bellieni & Buonocore, 2012). En la semana 6, las células de la cresta dorsal de la médula espinal del embrión ya han formado sinapsis con las neuronas sensoriales en desarrollo. Estas neuronas sensoriales alcanzan las extremidades hacia la semana 11, el resto del tronco hacia la semana 15, y el resto de las superficies cutáneas y mucosas hacia la semana 20. La sustancia P, un neuropéptido involucrado en la percepción del dolor, aparece en la cresta dorsal entre la octava y la décima semanas de gestación.

Los servicios de neonatología asisten pacientes nacidos prematuramente, desde las 22 semanas de gestación, los cuales tienen un índice de supervivencia del 10%. Este índice se incrementa semana a semana, siendo del 50% en prematuros de 23 semanas de gestación y mayor a 80% a las 25 semanas (EXPRESS Group, 2009).

A pesar de la edad, el paciente tiene derecho a la analgesia y ese derecho debería ser reconocido y garantizado, aun cuando la necesidad de analgesia no pueda ser expresada por el paciente (Bellieni, 2012). Por este motivo, dejo a disposición una guía de cuidados paliativos para la práctica neonatal (Carter & Bhatia, 2001). Si tomamos como ejemplo un feto de 20 semanas de gestación, aun cuando existiere riesgo para la salud física de la madre, la recomendación médica no es el aborto, sino el parto prematuro a las 22 semanas, con la provisión de los cuidados correspondientes tanto al niño como a la madre.

Los profesionales de la salud estamos a disposición para todo aquello en lo que podamos colaborar con los legisladores en la implementación de políticas sanitarias, para el beneficio tanto de las mujeres como de los niños.

En 2012 se otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina al Dr. Shinya Yamanaka, autor del mayor descubrimiento del siglo en el área de la biomedicina: las células pluripotentes inducidas (iPS cells). Junto a su equipo de investigación definió los cuatro factores de transcripción (Oct4, Sox2, Klf4, y c-Myc) requeridos para revertir una célula adulta al estado pluripotencial (Takahashi & Yamanaka, 2006). De esta manera, actualmente a partir de un fibroblasto podemos obtener otros tipos celulares (neuronales y cardíacos, entre otros) y seguir investigando para emplearlos en el tratamiento de enfermedades hasta hoy incurables. Lo que llevó al Dr. Yamanaka a realizar este descubrimiento sin precedentes, como él mismo lo atestigua, fue observar los embriones humanos que eran destruidos en investigación, él reflexionó que esos embriones no eran muy diferentes a sus propias hijas y pensó “No podemos seguir destruyendo embriones humanos, ¿tiene que haber otra manera!” El buscó y encontró la alternativa, con la cual se benefició toda la humanidad. Ojalá que nos animemos a seguir su ejemplo, no podemos seguir destruyendo seres humanos, ¿tiene que haber otro camino!

Referencias Bibliográficas

Anand KJ, Maze M. Fetuses, fentanyl, and the stress response: signals from the beginnings of pain? *Anesthesiology*. 2001 Oct;95(4):823-5.

Anand KJ. Pain assessment in preterm neonates. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):605-7.

Bellieni CV. Pain assessment in human fetus and infants. *AAPS J*. 2012 Sep;14(3):456-61. doi: 10.1208/s12248-012-9354-5. Epub 2012 Apr 18. Review.

Bellieni CV, Vannuccini S, Petraglia F. Is fetal analgesia necessary during prenatal surgery? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 May;31(9):1241-1245. doi: 10.1080/14767058.2017.1311860. Epub 2017 Apr 16.

Bellieni CV, Buonocore G. Is fetal pain a real evidence? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Aug;25(8):1203-8. doi: 10.3109/14767058.2011.632040. Epub 2012 Apr 6. Review.

Carter BS, Bhatia J. Comfort/palliative care guidelines for neonatal practice: development and implementation in an academic medical center. *J Perinatol*. 2001 Jul-Aug;21(5):279-83.

Derbyshire SW. Can fetuses feel pain? *BMJ*. 2006 Apr 15;332(7546):909-12.

EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, Marsál K, Serenius F, Wennergren M. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009 Jun 3;301(21):2225-33. doi: 10.1001/jama.2009.771.

Giannakoulopoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994 Jul 9;344(8915):77-81.

Giannakoulopoulos X, Teixeira J, Fisk N, Glover V. Human fetal and maternal noradrenaline responses to invasive procedures. *Pediatr Res*. 1999 Apr;45(4 Pt 1):494-9.

Gitau R, Fisk NM, Teixeira JM, Cameron A, Glover V. Fetal hypothalamic-pituitary-adrenal stress responses to invasive procedures are independent of maternal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):104-9.

Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Semin Perinatol*. 2007 Oct;31(5):275-82. Review. Erratum in: *Semin Perinatol*. 2009 Dec;33(6):410. Clancy, Barbara [added].

Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Nov;997:136-49. Review.

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76. Epub 2006 Aug 10.