

Uso de fototerapia como tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta; una visión diferente.

Alejandro Masner

"Monografía vinculada a la conferencia del Ing. Sebastián Fernández del 28 de abril del 2015 "Principios de Termografía"

alejandromasner@gmail.com

Resumen. La Fototerapia es la principal terapéutica para la enfermedad hiperbilirrubinémica, esta última puede generar lesión a nivel del sistema nervioso central debido a que la bilirrubina indirecta es lipófila y puede penetrar la barrera hemato encefálica. La luz emitida debe tener ciertas características como son estar en el entorno de los 430 a 490 nm de longitud de onda y una irradiancia espectral del entono de en 25-30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, esto genera un proceso llamado foto isomerización que puede ser de distintos tipos, que reduce los valores en sangre de bilirrubina indirecta. En la práctica clínica habitual existen características de la fototerapia que hace que en las instancias iniciales de la terapéutica pueda no sea efectiva y expone al paciente a terapéutica alternativa con aumento de la morbilidad y la mortalidad por razones de adaptación a la misma. Considerado esto último surge la necesidad basada en los conocimientos y tecnología actual de desarrollar equipos que cumplan tanto con las necesidades técnicas así como con una mejor tolerancia por el paciente. Se plantea un equipo para en tratamiento de la enfermedad neonatal así como otro para el tratamiento domiciliario para las enfermedades hiperbilirrubinémica metabólicas.

1. Introducción

Las enfermedades que producen hiperbilirrubinemia indirecta (BI), son variadas tanto en la expresión de la enfermedad, así como también en los mecanismos involucrados en su génesis, generalmente están relacionados con enfermedad neonatal, pero también las encontramos en los pacientes adultos. Si bien existen distintos tipos de tratamientos para esta, como ser el aumento de excreción a nivel digestivo fomentando la alimentación, o farmacológicamente fomentando la conjugación a nivel hepático, o extrayéndola directamente del torrente sanguíneo, la forma más habitual de realizar un descenso en los niveles sanguíneos de BI es la fototerapia [1].

El por qué se deben disminuir los valores sanguíneos de BI en el recién nacido es claro ya que esta es toxica en su forma libre a nivel del sistema nervioso central, ya que a esta edad la barrera hemato-encefálica presenta permeabilidad para esta. El mecanismo por el cual la fototerapia disminuye la BI en sangre se llama foto isomerización, y requiere una luz del espectro del azul en el entorno de los 430 a 490 nanómetros de longitud de onda [2], además del rango de longitud de onda correcta existen otras condiciones y dificultades que presenta esta terapéutica, la intensidad debe ser la correcta, la exposición corporal debe ser casi total, por lo que el RN debe estar casi desnudo, el ángulo de incidencia debe ser 90 grados, genera riesgos a nivel ocular por lo que el paciente debe tener una protección ocular, y no es inocua a nivel de piel. Todas estas condiciones hacen que esta terapéutica si bien generalmente es efectiva hecha correctamente, en la mayoría de los casos el recién nacido deberá

estar en una situación de incomodidad, ya que está desnudo con los ojos cubiertos, alejado de la madre, con una alimentación difícil ya que muchas veces debe ser alimentado en la propia cuna sin levantarlo, si pudiéramos otorgar métodos más “amigables” para el RN y su madre, en donde esta pudiera estar más en contacto con el RN, la Fototerapia tendría menos fallas de tratamiento en el alojamiento madre-hijo, evitando así traslados innecesarios a centros de terapia intensiva, y disminución de morbilidad y mortalidad, ya que las fallas en la fototerapia llevan generalmente al uso de medicación biológica de riesgo como la inmunoglobulina humana y también la exanguinotransfusión ambos procedimientos de aumento de morbi-mortalidad.

De la misma forma las patologías generalmente metabólicas donde hay adultos que presentan hiperbilirrubinemia indirecta que se beneficiarían de medidas terapéuticas más “amigables” para su tratamiento. Tecnologías actuales como el LED, la fibra óptica que se usan extensamente en dispositivos convencionales de fototerapia, pudieran ser usados para el desarrollo de dispositivos con un enfoque distinto donde tanto la calidad de la fototerapia así como la comodidad del paciente sean contempladas.

2. Desarrollo de la monografía

La bilirrubina indirecta se produce en un proceso de 2 fases a partir del grupo Hemo a nivel del sistema retículo endotelial (Fig. 1) por medio de 2 enzimas la Hemo oxigenasa y la biliverdina reductasa para producir bilirrubina.

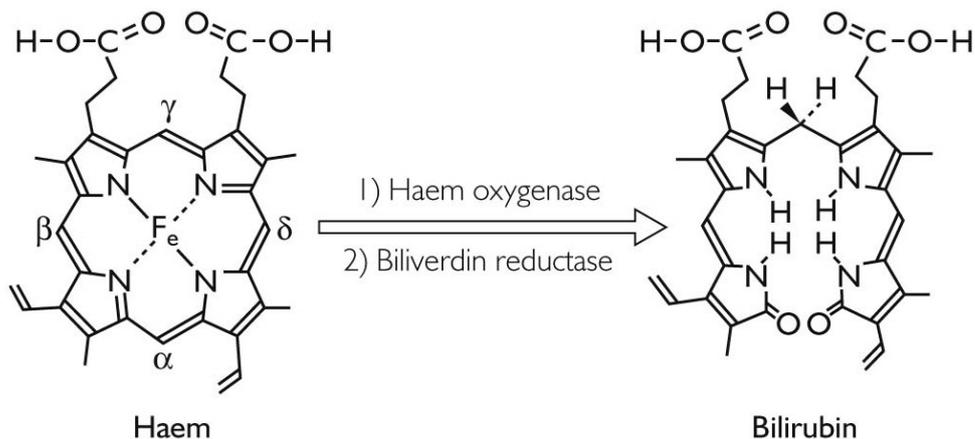


Fig 1 Producción endógena de bilirrubina. Extraído de Rennie Robertsons 2012.

El grupo hemo (Ferroprotoporfirina IX) proviene de la destrucción acelerada de eritrocitos del recién nacido. El grupo hemo tiene un anillo de porfirina el cual es abierto por la enzima hemo oxigenasa. El pigmento intermedio es la biliverdina IXa, es un compuesto soluble en agua, no tóxico que es el producto de desecho de anfibios, reptiles y aves. En mamíferos la acción de la biliverdina reductasa genera la bilirrubina IXa. Esta es no polar y debe unirse a la albumina a nivel sanguíneo para poder transportarse, la que no se une a la albumina queda libre y es la que penetra la barrera hemato encefálica y se aloja a nivel de los núcleos grises de la base generando la encefalopatía hiperbilirrubinemia o “Kernicterus”. La razón por la cual el metabolismo continúa más allá de la biliverdina, se desconoce, pero se plantea que si bien la hiperbilirrubinemia indirecta es deletérea para el cerebro, en valores menores pudiera tener una ventaja como antioxidante antagonizando las especies reactivas del oxígeno. Hay estudios que relacionan el valor alto de la normalidad con menos enfermedades cardiovasculares que un valor bajo [3].

La conformación en el plano de la bilirrubina es de un tetra pirrol, pero la conformación preferencial de la molécula es parcialmente plegada, facilitando las uniones intermoleculares de hidrogeno saturando las uniones polares dejando a la BI virtualmente insoluble en agua a Ph fisiológico. Esta conformación es la que la hace lipófila pudiendo traspasar la barrera hematoencefalica hacia el cerebro. Los grupos de Ácido Propiónico unidos a los 2 anillos pirrol interiores de la molécula de bilirrubina son el sitio de unión con el ácido glucurónico, el cual reduce y expone la unión intermolecular de hidrógenos formando una molécula polar, soluble en agua, la cual se excreta por la bilis. La fototerapia también produce moléculas hidrosolubles a partir de la bilirrubina indirecta por medio de la foto isomerización [1].

Con respecto al metabolismo y la excreción, la bilirrubina proviene principalmente de la destrucción de eritrocitos, de la eritropoyesis inefectiva y de otras moléculas que contengan el grupo hemo como la mioglobina o los citocromos. La conjugación con ácido glucurónico ocurre en el retículo endoplasmático para formar la bilirrubina conjugada (BC) (o Directa) la cual es hidrosoluble, esta reacción es catalizada por medio de la enzima microsomal hepática Uridin difosfoglucuronosil transferasa (UDPGT) [1] [4]. La bilirrubina conjugada es transportada desde el hígado hacia el canalículo biliar en forma activa para formar parte de la bilis. En adultos la mayoría de la bilirrubina conjugada se convierte en urobilinógeno por medio de la flora colónica previo a ser expulsado por las materias. En los recién nacidos la BC es hidrolizada por la beta-glucuronidasa a bilirrubina no conjugada reingresando al torrente sanguíneo por medio de la circulación entero hepática.

Con respecto a la fototerapia [1], cuando el fotón interactúa con la bilirrubina, tres posibles reacciones fotoméricas pueden ocurrir; foto-oxidación, isomerización configuracional, e isomerización estructural. La foto-oxidación causa disrupción en la molécula de bilirrubina, formando fragmentos polares incoloros que se excretan por la orina, este proceso solo tiene un impacto menor. La isomerización configuracional es el resultado de una reorientación de doble unión de carbonos 4-5 y 15-16 produciendo una reorientación del anillo pirrol. Un fotón chocando contra la molécula de bilirrubina genera una disrupción temporaria de los doble uniones carbono referida y generar 3 formas isoméricas. La formación de bilirrubina-Z, E (Fig. 2) es favorecida durante la fototerapia exponiendo los grupos polares de la molécula facilitando su excreción por la bilis de bilirrubina no conjugada. Mientras esta unida a la albumina los isómeros están estables por algunas horas una vez en bilis sufren una ocurre una rápida desconfiguración y la bilirrubina no conjugada -Z, Z entra al intestino quedando disponible para la reabsorción por la circulación entero hepática o su excreción [1].

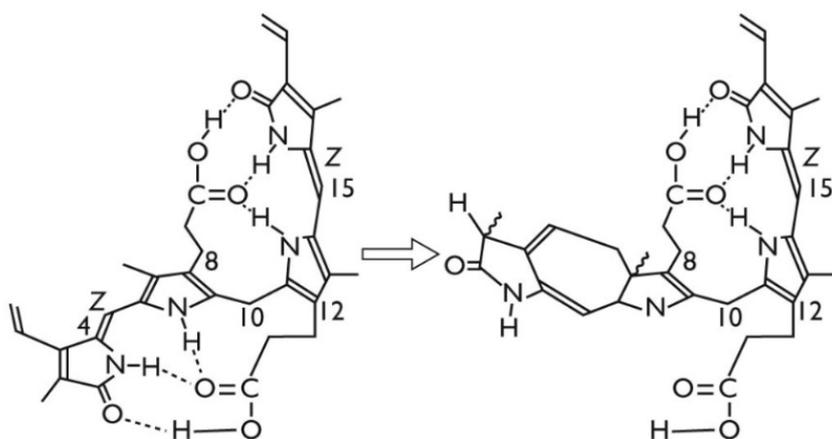


Fig 2. Foto isomerización configuracional. Extraído de Rennie Robertsons 2012.

Los isómeros configuracionales si bien son rápidamente producidos, son lentamente excretados con una vida media de la bilirrubina -Z, E de 15 horas, y luego de 6 a 12 horas de fototerapia

aproximadamente el 20% de la bilirrubina esta en forma de isómeros. Esto quiere decir que rápidamente un quinto de la bilirrubina es detoxificada pero sin embargo no está rápidamente disponible para su excreción. Inicialmente se pensaba que la foto isomerización configuracional era la principal forma de excreción, actualmente se plantea que el mecanismo principal es la foto isomerización estructural. El isómero estructural de la bilirrubina producido durante la fototerapia se llama Lumirrubina (Fig. 3) y es un cambio estructural definitivo, generando una molécula mas polar pudiéndose excretar en orina y bilis. La Lumirrubina presenta una vida media corta de 2 horas, siendo entre el 2 y el 6 % del total de la bilirrubina durante el tratamiento con fototerapia, a diferencia con los isómeros configuracionales es dosis dependiente, por lo que depende de la irradiancia de la fototerapia aplicada. Un dato interesante es que la foto isomerización estructural se beneficia de luz de longitud de onda mayor en el entorno de la luz verde visible aunque actualmente hay pocos defensores de esta.

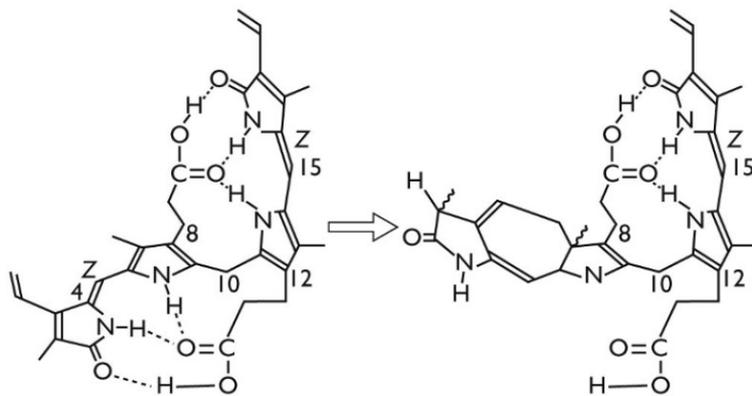


Fig 3 Foto isomerización estructural. Lumirrubina. Extraído de Rennie Robertsons 2012.

La eficacia de la fototerapia depende de la dosis y de la longitud de onda de la luz utilizada y de la proporción de piel del paciente utilizada en ese tiempo. La dosis de fototerapia administrada se llama irradiancia espectral ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) en los 430–490-nm de longitud de onda de luz [1] [3]. Previo a la comprensión actual del modo de acción de la fototerapia se consideraba que la saturación de la dosis en función de la respuesta ocurría en el rango de luz azul con una irradiancia espectral de $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Esto es cierto para el foto isómero configuracional Bilirrubina Z E , pero para el isómero estructural Lumirrubina esta relación dosis respuesta no encuentra saturación hasta que no se encuentra en $25\text{-}30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. La academia americana de pediatría considera fototerapia intensa a una irradiancia espectral de $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ de luz de longitud de onda correcta generalmente alcanzada por múltiples equipos de fototerapia.

Conocidas las bases conocidas actuales en fototerapia como tratamiento de la hiperbilirrubinemia así como también las dificultades que esta lleva para ser implementada, en relación con la práctica clínica sugiero que se debería disponer de dispositivos más funcionales donde sea tomado en cuenta también la comodidad del paciente.

Con respecto a la fototerapia en recién nacidos planteo utilizando la tecnología actual, el desarrollo de dispositivos de fototerapia que pudieran estar adheridos a la piel del recién nacido, donde la luz pudiera ser conducida desde su origen hasta la piel del niño, con un sistema de transporte basado en fibra óptica, donde la fuente eléctrica y de calor este lejos del recién nacido haciendo que el dispositivo sea seguro y fácil de manejar, y en donde el recién nacido pueda estar vestido, pudiéndose alimentar sin dificultad. Queda pendiente la interrogante si se puede realizar un dispositivo con estas características, seguro, con una irradiancia espectral adecuada para la longitud planteada y si este tipo de dispositivo pudiera cumplir con los objetivos inicialmente propuestos de disminuir la falla en la

adhesión al tratamiento principalmente en las primeras horas del tratamiento, en las ictericias de mediana intensidad.

Con respecto a enfermedades metabólicas de adultos como la enfermedad de Crigler-Najjar o más frecuente pero menos sintomática el síndrome de Gilbert donde existe una condición genética que afeción de la enzima que conjuga a nivel hepática la bilirrubina indirecta, al no cumplir su función la bilirrubina indirecta se acumula generando ictericia generalizada[4] [5]. Al ser una condición genética los pacientes necesitan fototerapia el resto de su vida, del mismo modo que en el recién nacido si pudiéramos diseñar un dispositivo de fototerapia en domicilio, seguramente como parte o adaptable a una cama para que el paciente pueda recibir durante las horas de sueño la fototerapia, y tal vez de longitud de ondas mayor donde pudiera penetrar más profundo en la piel ya que son pacientes que su piel es cada vez más gruesa, sería un avance y una calidad de vida mejor de dichos pacientes [1][4][5].

3. Conclusiones

El conocimiento acerca del tratamiento con fototerapia de la enfermedad hiperbilirrubinémica ha mejorado en la última década, este conocimiento y la mejoría en la tecnología hace que actualmente otras necesidades deban ser consideradas. Dichas necesidades van más allá de lo estrictamente técnico y apunta a otras necesidades de la práctica clínica actual, como lo son disponer de un dispositivo que sea más adaptable al vínculo madre-hijo en las ictericias recientemente diagnosticadas en alojamiento madre hijo para evitar así ingresos a CTI o uso de otros tipos de terapéutica riesgosa para el recién nacido. Del mismo modo disponer de un dispositivo para uso domiciliario de fototerapia, para enfermedades metabólicas. La propuesta en una segunda instancia sería el desarrollo de 2 dispositivos, uno neonatal y uno domiciliario para enfermedad metabólica.

4. Bibliografía

1. Rennie and Robertson`s, "Gastroenterology" in *Textbook of neonatology*, 5th Edition, UK, ELSEVIER, 2012, pp 672-690.
2. BiliLED low cost neonatal phototherapy, from prototype to Industry Daniel Geido, Horacio Failache* and Franco Simini. *Journal of physics: Conference Series* 90. 2007.
3. McDonagh, A F, "Is bilirubin good for you?", *Clinics in perinatology*, 1990, pp 359-369
4. B. Lodoso Torrecilla et al, "Síndrome Crigler Najjar: diagnóstico y tratamiento", *An Pediatr (Barc)*. 2006 73-78.
5. Yamamoto et al "Contribution of two missense mutations _ G71R and Y486D/ of the bilirubin UDP glycosyltransferase _ *UGT1A1*/ gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II" *Biochimica et Biophysica Acta* 1406 Elsevier. 1998. 267-273.
6. Kadakol Genetic Lesions of Bilirubin Uridine-diphosphoglucuronate Glucuronosyltransferase (*UGT1A1*) Causing Crigler-Najjar and Gilbert Syndromes: Correlation of Genotype to Phenotype. *Human Mutation*. 2000.