

FOTOTERAPIA PARA LA ICTERICIA NEONATAL

M. Jeffrey Maisels, MB, BCh* y Antony F. McDonagh, Ph.D.**

N Engl J Med 2008; 358:920-8.

Traducción: Dr. Oscar Torres

Este artículo del Journal comienza con un caso de ejemplo que incluye una recomendación terapéutica. A continuación, se presenta una discusión del problema clínico y del mecanismo de beneficio de este tipo de tratamiento. También se comentan los principales estudios clínicos, el uso clínico de este tratamiento y sus posibles efectos adversos. Se presentan pautas formales relevantes, de existir.

El artículo finaliza con las recomendaciones clínicas de los autores.

Se presenta el caso de un neonato de sexo masculino con 3.400 g de peso, nacido a las 37 semanas de gestación luego de un embarazo sin complicaciones. La madre es una mujer primeriza de 24 años con sangre A Rh positivo. Durante la estadía del neonato en la maternidad del hospital no se presentaron complicaciones. A pesar de que la madre necesitó ayuda considerable para establecer una alimentación a pecho eficaz, el neonato sólo fue amamantado.

Se observó ictericia a las 34 horas de edad. El nivel de bilirrubina sérica total era de 7,5 mg por decilitro (128 μ mol por litro). El recién nacido fue dado de alta a las 40 horas de vida y fue atendido en el consultorio pediátrico 2 días después, con una ictericia marcada. Los resultados del examen físico son normales, excepto por el peso, de 3.020 g, 11% menos que el peso al nacer. El nivel de bilirrubina sérica total es de 19,5 mg por decilitro

Ver Comentario
en página 112

(333 μ mol por litro), y el nivel de bilirrubina conjugada (directa) es de 0,6 mg por decilitro (10 μ mol por litro).

El hemograma completo y el frotis de sangre periférica presentan valores normales. La sangre del neonato es de tipo A Rh positivo. El pediatra consulta a un neonatólogo sobre la necesidad de aplicar fototerapia.

El problema clínico

Aproximadamente el 60% de los neonatos normales presentan ictericia clínica en algún momento durante la primera semana de vida. La hiperbilirrubinemia no conjugada (indirecta) ocurre como resultado de la formación excesiva de bilirrubina y se debe a que el hígado del neonato no puede eliminar la bilirrubina de la sangre con la velocidad suficiente.^{1,2}

Si bien la mayoría de los neonatos con ictericia se encuentran sanos, deben ser supervisados, ya que la bilirrubina puede ser tóxica para el sistema nervioso central. Un nivel lo suficientemente elevado de bilirrubina puede llevar a una encefalopatía por bilirrubina y, en consecuencia, a kernícterus, lo cual puede provocar devastadoras discapacidades permanentes del neurodesarrollo.³

Afortunadamente, gracias a las intervenciones actuales no suelen presentarse secuelas de tal gravedad con frecuencia. Dado que la ictericia neonatal es tan común, muchos neonatos (de los cuales la mayoría no se verían afectados) son

* Departamento de Pediatría, William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI (M.J.M.).

** División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, University of California at San Francisco, San Francisco (A.F.M.).

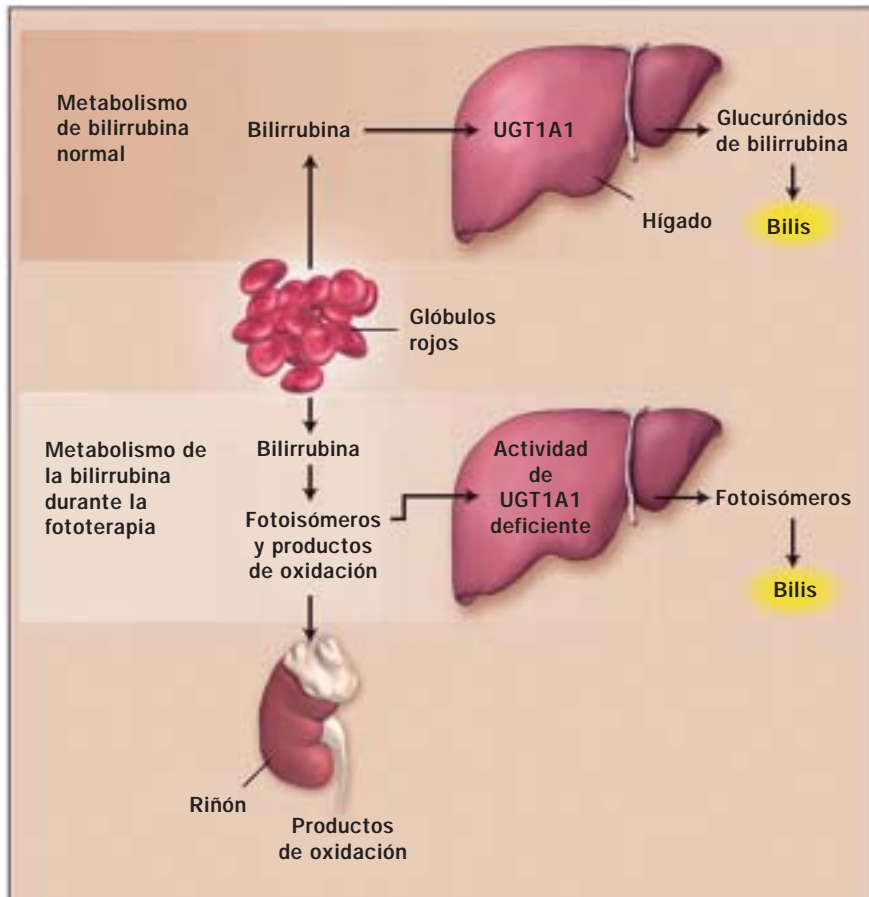
Para solicitar copias de este artículo, dirijase al Dr. Maisels: William Beaumont Hospital, 3601 W. Thirteen Mile Rd., Royal Oak, MI 48073, o jmaisels@beaumont.edu.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

supervisados y tratados para prevenir los daños significativos que podrían aparecer en unos pocos casos. Según los datos obtenidos en 11 hospitales de la región norte de California dentro del sistema médico Kaiser Permanente⁴ y en los

18 hospitales del sistema Intermountain Health Care,⁵ es posible sugerir **que el nivel de bilirrubina sérica total es de 20 mg por decilitro (342 μmol por litro) o más en aproximadamente 1 a 2% de los bebés nacidos con una edad**

Figura 1. Metabolismo de bilirrubina normal y metabolismo de bilirrubina durante la fototerapia.



En el metabolismo normal, la bilirrubina lipofílica, generada fundamentalmente a partir del catabolismo de glóbulos rojos, circula en sangre principalmente como conjugado no covalente con la albúmina sérica.

Luego de su captación por el hígado, es convertida en dos monoglucurónidos isométricos y un diglucurónido (bilirrubina directa) por la enzima uridina-difosfo-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1).

Los glucurónidos solubles en agua son excretados en la bilis con la ayuda de una proteína de transporte asociada a la resistencia a multifármacos canalicular, MRP2. Sin la glucuronidación, no es

posible excretar la bilirrubina en la bilis o la orina. En los neonatos, la actividad hepática de UGT1A1 es deficiente, y la vida de los glóbulos rojos es más corta que en los adultos, lo cual produce una acumulación y una mayor formación de bilirrubina, con una eventual ictericia.

La fototerapia convierte la bilirrubina en fotoisómeros amarillos y productos de oxidación incoloros que son menos lipofílicos que la bilirrubina y no requieren la conjugación hepática para su excreción.

Los fotoisómeros se excretan principalmente en la bilis, y los productos de oxidación, en la orina.

gestacional de al menos 35 semanas. En estudios hospitalarios realizados en los Estados Unidos, se ha demostrado que entre 5 y 40 neonatos cada 1.000 neonatos nacidos a término y prematuros tardíos reciben fototerapia antes del alta de la unidad neonatal y que un número similar deben volver a recibir este tratamiento después del alta.⁵⁻⁷

Estos datos no incluyen el uso de fototerapia casera, que prevalece en algunas regiones.^{8,9} En algunos hospitales y en otros países,¹⁰ la fototerapia se utiliza con mayor frecuencia.

Fisiopatología y efecto del tratamiento

La bilirrubina normalmente se elimina del organismo mediante la conjugación hepática con ácido glucurónico y la eliminación en bilis en la forma de glucuronidos de bilirrubina (*Figura 1*). La ictericia neonatal deriva de una deficiencia temporal en la conjugación (exacerbada en los neonatos prematuros), combinada con un aumento en el recambio de glóbulos rojos.

Las condiciones patológicas que pueden aumentar la producción de bilirrubina incluyen la isoimmunización, trastornos hemolíticos hereditarios y la sangre extravasada (por ejemplo, de hematomas y cefalohematomas).¹¹ Los trastornos genéticos de conjugación de bilirrubina, especialmente el frecuente síndrome de Gilbert, también pueden contribuir a la hiperbilirrubinemia neonatal.¹²

El grupo más grande de neonatos habitualmente sanos con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia son los neonatos prematuros tardíos y los que sólo son alimentados a pecho^{7,13,14} (especialmente si se presentan dificultades en el amamantamiento). Se cree que la alimentación a pecho y la baja ingesta calórica asociada con las dificultades en el amamantamiento aumentan la circulación enterohepática de bilirrubina.¹⁵

El objetivo del **tratamiento** es reducir la concentración de bilirrubina circulante o evitar que aumente. Para ello, la fototerapia utiliza la energía lumínica para modificar la forma y la estructura de la bilirrubina, convirtiéndola en moléculas que pueden excretarse incluso con una conjugación normal deficiente (*Figuras 1 y 2*).¹⁷

La absorción de luz por la bilirrubina dérmica y subcutánea lleva a que una fracción del pigmento experimente varias reacciones fotoquímicas en distintos niveles.

Estas reacciones generan estereoisómeros amarillos de bilirrubina y derivados incoloros de menor peso molecular (*Figura 2*).

Los productos son menos lipofílicos que la bilirrubina y, a diferencia de ésta, pueden ser excretados en bilis u orina sin conjugación. Se desconocen las contribuciones relativas de las distintas reacciones para la eliminación general de bilirrubina, aun-

que hay estudios in vitro e in vivo que permiten sugerir que la fotoisomerización cumple una función más importante que la fotodegradación.¹⁷

La eliminación de bilirrubina depende de las tasas de formación y de eliminación de los fotoproductos. La fotoisomerización ocurre rápidamente durante la fototerapia, y aparecen isómeros en sangre bastante antes de que el nivel de bilirrubina en plasma comience a descender.

La bilirrubina absorbe luz con mayor intensidad en la región azul del espectro, cerca de 460 nm (*Figura 3*), una región en la cual la penetración de luz en el tejido aumenta notablemente con una longitud de onda mayor.

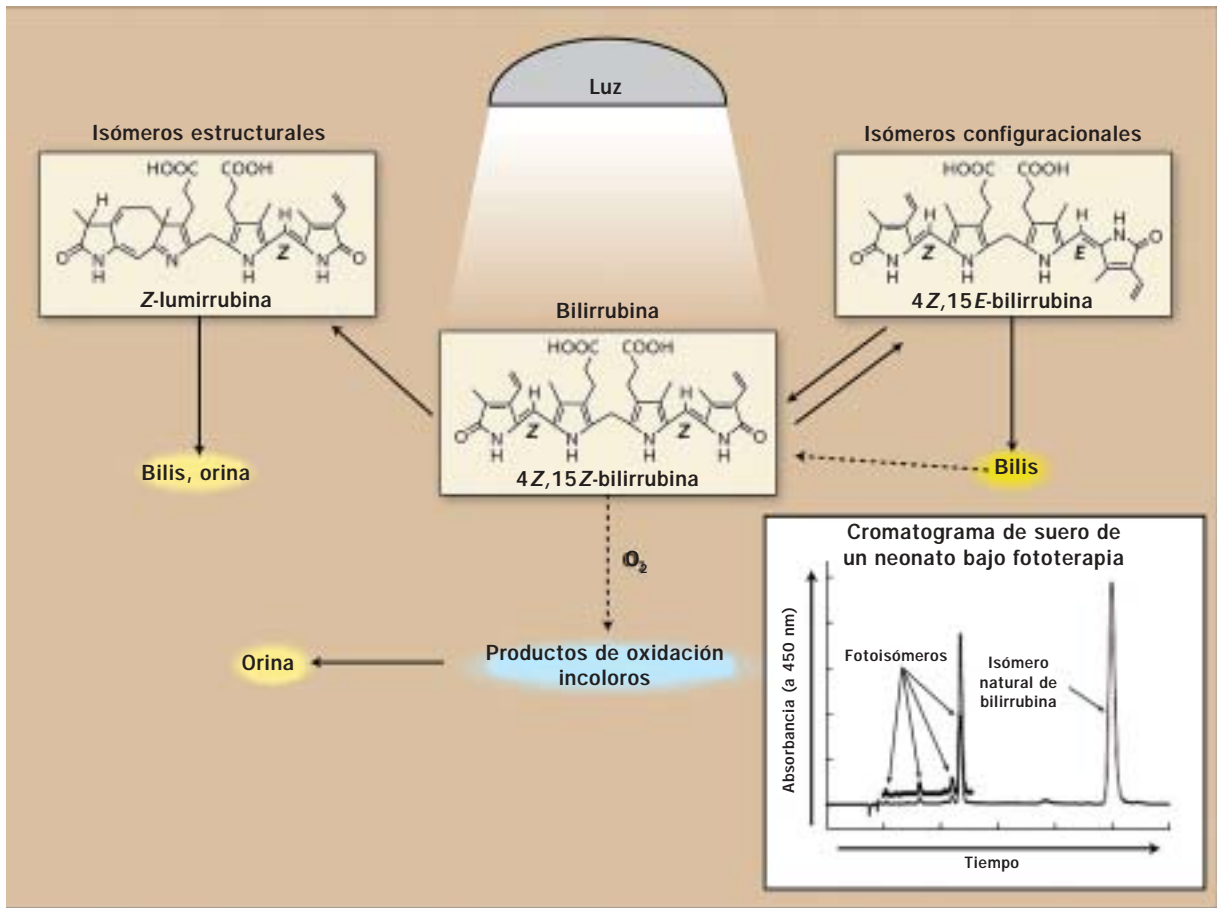
La tasa de formación de fotoproductos de bilirrubina depende significativamente de la intensidad y la longitud de onda de la luz utilizada. Sólo las ondas que penetran el tejido y son

absorbidas por la bilirrubina tienen un efecto fototerapéutico.

En estudios hospitalarios realizados en los Estados Unidos, se ha demostrado que entre 5 y 40 neonatos cada 1.000 neonatos nacidos a término y prematuros tardíos reciben fototerapia antes del alta de la unidad neonatal y que un número similar deben volver a recibir este tratamiento después del alta.

Se cree que la alimentación a pecho y la baja ingesta calórica asociada con las dificultades en el amamantamiento aumentan la circulación enterohepática de bilirrubina.

Figura 2. Mecanismo de la fototerapia.



La absorción de luz por parte de la forma normal de bilirrubina (4Z,15Z-bilirrubina) genera moléculas de bilirrubina en estado de excitación transitorias.

Estos productos intermedios efímeros pueden reaccionar con el oxígeno para producir productos incoloros de menor peso molecular o pueden reorganizarse y transformarse en isómeros estructurales (lumirrubinas) o isómeros en los cuales la configuración de al menos uno de los dos doble enlaces Z cambió por una configuración E (Z y E, iniciales de las palabras alemanas *zusammen* [juntos] y *entgegen* [opuestos], respectivamente, son los prefijos utilizados para designar la estereoquímica de un doble enlace).

Los prefijos 4 y 15 indican las posiciones del doble enlace). Solo se muestran los principales fotoisómeros formados en humanos.

La isomerización configuracional es reversible y es

mucho más rápida que la isomerización estructural, que es irreversible. Ambas ocurren con mayor rapidez que la fotooxidación.

Los fotoisómeros son menos lipofílicos que la forma 4Z,15Z de la bilirrubina y pueden excretarse sin modificaciones en la bilis, sin necesidad de glucuronización.

Los isómeros de lumirrubina también pueden excretarse en la orina. Los productos de fotooxidación se excretan, principalmente, en orina. Una vez en la bilis, los isómeros configuracionales se reversionan espontáneamente a la forma natural 4Z,15Z de la bilirrubina.

El gráfico, un cromatograma líquido de alto rendimiento del suero de un neonato en fototerapia, muestra la presencia de varios fotoisómeros, además del isómero 4Z,15Z. Los fotoisómeros también pueden detectarse en la sangre de adultos sanos después de tomar sol.¹⁶

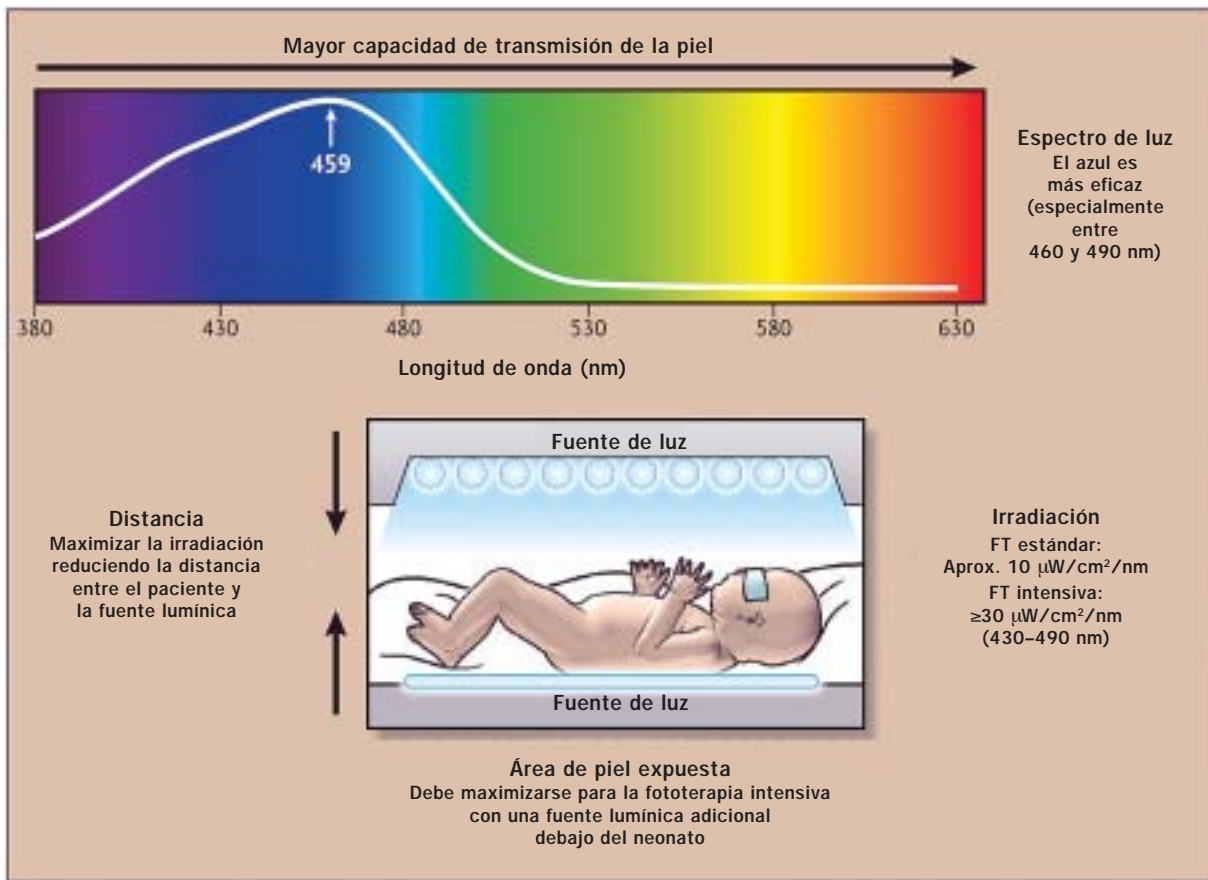
Teniendo en cuenta estos factores, las lámparas con luz predominantemente dentro de la región azul del espectro, entre 460 y 490 nm, son probablemente las más eficaces para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.

Con frecuencia se cree, equi-

La dosis de fototerapia debe verificarse con un radiómetro comercial diseñado para tal fin.

vocadamente, que en la fototerapia se utiliza luz ultravioleta (UV) (<400 nm). La luz para fototerapia empleada actualmente no emite una radiación UV significativamente eritemática. Además, la cubierta plástica de la lámpara y, en el caso de los neonatos pre-

Figura 3. Factores importantes para la eficacia de la fototerapia.



El espectro de absorbancia de bilirrubina asociada a albúmina sérica humana (línea blanca) se muestra superpuesto en el espectro de luz visible. Claramente, la luz azul es más eficaz para la fototerapia, pero como la capacidad de transmisión de la piel aumenta con una mayor longitud de onda, las mejores ondas son probablemente las que se encuentran entre 460 y 490 nm. Los neonatos a término y casi a término deben tratarse en una cuna, y no en una incubadora, para permitir que la fuente de luz quede a 10-15 cm del neonato (excepto cuando se usan luces

halógenas o de tungsteno), a fin de aumentar la irradiación y la eficacia.

Para la fototerapia intensiva, puede colocarse una fuente luminica auxiliar (almohadilla de fibra óptica, colchón de diodos emisores de luz [LED] o tubos fluorescentes azules especiales) debajo del neonato o de la cuna.

Si el recién nacido se encuentra en una incubadora, los rayos de luz deben ser perpendiculares a la superficie de la incubadora, a fin de minimizar la pérdida de eficacia debido al reflejo.

maturos, de la incubadora filtran la luz UV.

Pruebas clínicas

La fototerapia fue evaluada en varios estudios aleatorios realizados entre la década de 1960 y comienzos de la década de 1990.^{18,19}

Si bien estos estudios ayudaron a establecer la eficacia de la fototerapia de acuerdo con su uso en aquel momento, en ninguno se utilizaban las dosis de luz relativamente altas que se emplean hoy en día. Las normativas éticas actuales impiden cualquier estudio de comparación entre fototerapia y placebo.

Puesto que la única alternativa eficaz para la fototerapia en recién nacidos con ictericia grave es la *exanguinotransfusión*, un indicador de la eficacia de la fototerapia es la drástica reducción en la cantidad de exanguinotransfusiones realizadas.²⁰⁻²³ Este efecto es particularmente notable en los neonatos con muy bajo peso al nacer, entre quienes la exanguinotransfusión, que alguna vez fue un procedimiento común en la unidad de cuidados intensivos neonatales, ahora es poco frecuente.²⁰⁻²³

Existen estudios que demuestran que, cuando se dejó de aplicar fototerapia, el 36% de los recién nacidos con peso al nacer inferior a 1.500 g requirieron exanguinotransfusión.²⁴ Cuando se utilizó la fototerapia, sólo 2 de 833 neonatos en esta situación (0,24%) recibieron exanguinotransfusión.²³

Entre enero de 1988 y octubre de 2007, no fue necesaria ninguna exanguinotransfusión en la unidad de cuidados intensivos neonatales de William Beaumont Hospital, en Royal Oak, Michigan, entre 2.425 recién nacidos con peso al nacer menor que 1.500 g.

Uso clínico

En los recién nacidos a término y prematuros tardíos la fototerapia generalmente se usa de acuerdo con las **pautas publicadas por la Academia Americana de Pediatría en 2004.**²⁵ Estas pautas tienen en cuenta no sólo el nivel de bilirrubina sérica total, sino también la edad gestacional del neonato, la

Las lámparas con luz predominantemente dentro de la región azul del espectro, entre 460 y 490 nm, son probablemente las más eficaces para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.

edad en horas desde el nacimiento y la presencia o ausencia de factores de riesgo, que incluyen enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, asfixia, letargo, temperatura inestable, sepsis, acidosis e hipoalbuminemia (*Figura 4*).

En los neonatos prematuros, la fototerapia se utiliza con niveles de bilirrubina sérica total mucho menores²⁶ y, en algunas unidades, se usa como método profiláctico en todos los neonatos con peso al nacer por debajo de 1.000 g.

La *eficacia* de la fototerapia depende de la irradiación (energía) de la fuente de luz. La irradiación se mide con un radiómetro o espectrorradiómetro en unidades de watts por centímetro cuadrado o en microwatts por centímetro cuadrado por nanómetro dentro de una banda de longitud de onda determinada.

Al colocarse 20 cm por encima del recién nacido, las unidades de fototerapia con luz diurna convencional o estándar deberían proporcionar una irradiación espectral (medida en el nivel del neonato) de 8 a 10 μW por centímetro cuadrado por nanómetro en la banda de 430 a 490 nm, mientras que las lámparas fluorescentes azules especiales proporcionan de 30 a 40 μW por centímetro cuadrado por nanómetro.²⁷

La Academia Americana de Pediatría **define la fototerapia intensiva** como una irradiación espectral de al menos 30 μW por centímetro cuadrado por nanómetro en el mismo ancho de banda, suministrada sobre la mayor área corporal posible.²⁵ Esto puede lograrse con fuentes lumínicas colocadas por encima y por debajo del neonato (*Figura 3*).

Hay una relación directa entre la irradiación utilizada y la velocidad a la cual disminuye el nivel de bilirrubina sérica total.²⁸ En las pautas, se recomienda utilizar **fototerapia estándar** para niveles de bilirrubina sérica total que se encuentren entre 2 y 3 mg por decilitro (34 a 51 μmol por litro)

por debajo del intervalo para el cual se recomienda fototerapia intensiva (*Figura 4*).²⁵

La dosis de fototerapia debe verificarse con

Actualmente, la Academia Americana de Pediatría recomienda lámparas azules fluorescentes especiales o luces de diodos emisores de luz (LED) de eficacia comprobada

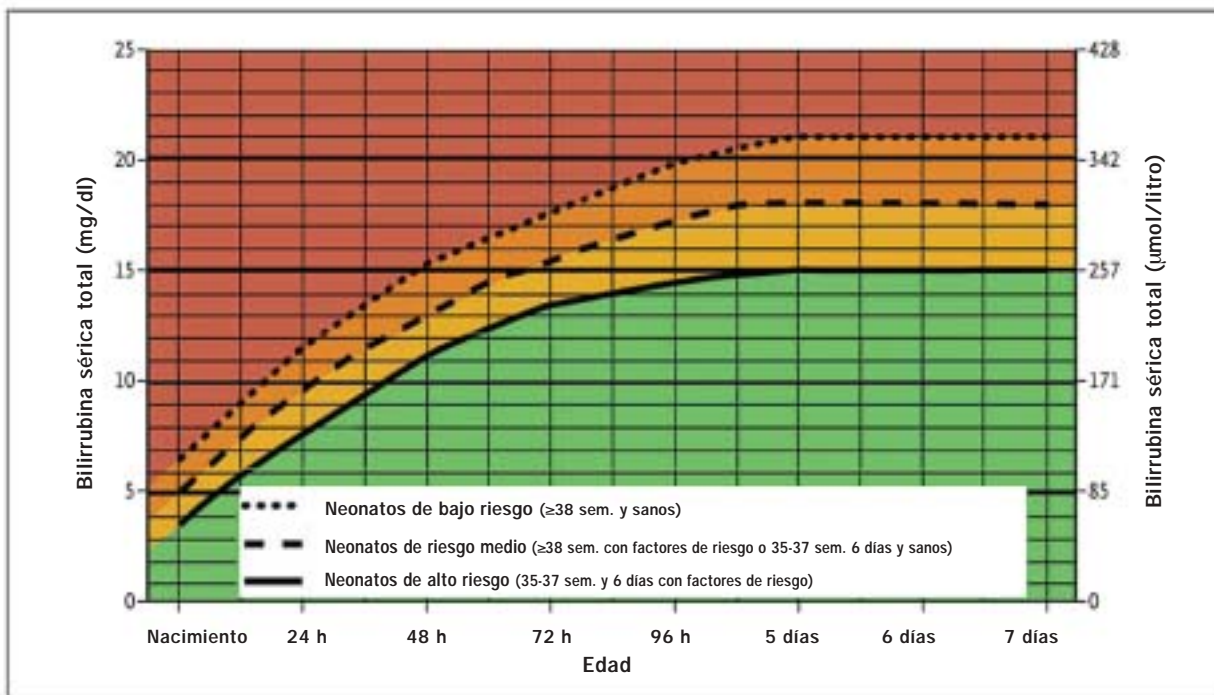
un **radiómetro** comercial diseñado para tal fin. Desafortunadamente, no se ha empleado un único método estandarizado de uso general para registrar las dosis de fototerapia en la bibliografía clínica,^{25,29} lo cual dificulta la comparación de los estudios publicados. Además, los diferentes radiómetros suelen presentar resultados notablemente distintos cuando se mide la irradiación del mismo sistema de fototerapia.²⁹ Por lo tanto, debe utilizarse el radiómetro re-

Es posible detener con seguridad la fototerapia en los neonatos tratados durante la hospitalización al nacer cuando la bilirrubina sérica total desciende hasta un nivel inferior al nivel en el cual se inició la fototerapia.

comendado por el fabricante de la fuente lumínica. Es inadecuado utilizar medidores de luz fotométricos o colorimétricos comunes, o estimaciones visuales de la luminosidad.

Debido a la variación espacial, la irradiación debería medirse en varios puntos dentro del área iluminada por la unidad, y se debería obtener el promedio de las mediciones. Como muchas veces no se hace esto, la Academia Americana de Pedia-

Figura 4. Pautas para fototerapia intensiva en neonatos hospitalizados nacidos con una edad gestacional de 35 semanas o más.



La pautas se basan en experiencias limitadas. La fototerapia intensiva debe utilizarse cuando el nivel de bilirrubina total (no la total menos la directa) se encuentra por encima de la línea de grupo de riesgo indicada para la edad particular.

Entre los *factores de riesgo* se incluyen: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa-6-fosfato, asfixia, letargo, temperatura inestable,

sepsis, acidosis y un nivel de albúmina menor que 3 g por decilitro.

Para la fototerapia convencional en el hospital, o para la fototerapia casera, deben presentarse niveles de bilirrubina en suero total de 2 a 3 mg por decilitro (34 a 51 µmol por litro) por debajo de los indicados. La fototerapia no debe usarse en neonatos que presenten factores de riesgo.

*Adaptado de la Academia Americana de Pediatría.*²⁵

tría recomienda realizar las mediciones bajo el centro de la luz.²⁵

Las dosis y la eficacia de la fototerapia se ven afectadas por el **tipo de fuente lumínica**. Las unidades de fototerapia utilizadas habitualmente contienen tubos de luz diurna, blanca o fluorescente azul. Sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina sérica total están próximos al intervalo para el cual se recomienda fototerapia intensiva,²⁵ resulta de especial importancia utilizar lámparas con emisión azul por los motivos antes mencionados.

Actualmente, la Academia Americana de Pediatría recomienda lámparas azules fluorescentes especiales o luces de diodos emisores de luz (LED) de eficacia comprobada en estudios clínicos.^{30,31} También se utilizan luces halógenas filtradas, frecuentemente incorporadas en los dispositivos de fibra óptica.

Las **dosis y la eficacia de la fototerapia** también se ven afectadas por la distancia entre el neonato y la luz (mientras más cerca está la fuente, mayor es la irradiación²⁷) y por el área de piel expuesta (*Figura 3*); por lo tanto, para la fototerapia intensiva se requiere una fuente lumínica debajo del neonato.

Si bien se ha demostrado en estudios controlados que mientras mayor es la superficie del área expuesta mayor es la reducción en el nivel de bilirrubina sérica total,^{32,34} generalmente no hay necesidad de quitarle los pañales al recién nacido. Sin embargo, si el nivel de bilirrubina sérica total sigue incrementándose a pesar del tratamiento, se debe quitar el pañal hasta que se observe una reducción clínicamente significativa.

La colocación de papel de aluminio o tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia.^{35,36} Como la luz puede resultar tóxica para la retina inmadura, **siempre deben protegerse los ojos del neonato con parches oscuros**.³⁷

La eficacia del tratamiento depende no sólo de la dosis de luz, sino también de la causa y la gravedad de la hiperbilirrubinemia. Durante la hemólisis activa, el nivel de bilirrubina sérica total no disminuye con la misma velocidad que si no hay presencia de hemólisis. Por otro lado, como la fototerapia funciona sobre la bilirrubina presente en la piel y en el tejido subcutáneo

superficial, mientras más bilirrubina haya en esos sitios (es decir, mientras mayor sea el nivel de bilirrubina sérica total), mayor será la eficacia de la fototerapia.³⁸

En algunos neonatos con un nivel de bilirrubina sérica total superior a 30 mg por decilitro (513 μmol por litro), la fototerapia intensiva puede llevar a una reducción de hasta 10 mg por decilitro (171 μmol por litro) en unas pocas horas.³⁹

Es más probable que la hemólisis sea la causa de hiperbilirrubinemia en los neonatos tratados con fototerapia durante la

hospitalización al nacimiento que en los que fueron ingresados posteriormente para este tratamiento.^{2,40,41} Además, la fototerapia en los neonatos tratados durante la hospitalización al nacimiento se inicia con un nivel de bilirrubina sérica total menor (*Figura 4*). Por estas dos razones, el nivel de bilirrubina sérica total tiende a descender relativamente despacio en estos casos.

Si bien no hay estándares fijos para discontinuar el tratamiento, es posible detener con seguridad la fototerapia en los neonatos tratados durante la hospitalización al nacer cuando la bilirrubina sérica total desciende hasta un nivel inferior al nivel en el cual se inició la fototerapia. En cambio, en los pacientes reingresados para la fototerapia, la hemólisis es con menor frecuencia la causa de hiperbilirrubinemia^{40,41} y el tratamiento se comienza con un nivel inicial superior de bilirrubina sérica total (*Figura 4*).

En estos pacientes, la fototerapia intensiva puede provocar un descenso del 30 al 40% en las primeras 24 horas,⁴⁰ con el descenso más pronunciado dentro de las primeras 4 a 6 horas. Es posible discontinuar la fototerapia cuando el nivel de bilirrubina sérica total se encuentra por debajo de 13 a 14 mg por decilitro (222 a 239 μmol por litro).²⁵

Después de discontinuar la fototerapia, puede presentarse una recuperación (“rebote”) **en el nivel de bilirrubina sérica total de 1 a 2 mg por decilitro** (17 a 34 μmol por litro)^{40,42} u, ocasionalmente, más⁴¹. Los neonatos con mayor riesgo de una recuperación clínicamente significativa son los nacidos antes de las 37 semanas de gestación, quienes padecen enfermedad hemolítica y quienes fueron tratados con fototerapia durante la hospitalización al nacer.^{40,41} No suele ser necesari-

Un beneficio no reconocido del tratamiento es la desintoxicación parcial de la bilirrubina incluso antes de su eliminación.

rio mantener al paciente en el hospital para comprobar si hay una recuperación de los niveles,^{40,43} pero en el caso de los neonatos que requieren fototerapia durante la hospitalización al nacer y de quienes presentan una enfermedad hemolítica bien definida, se debe realizar una evaluación de seguimiento del nivel de bilirrubina 24 horas después del alta.

El **principal gasto** de la fototerapia está relacionado con la internación en el hospital. En un informe de los Estados Unidos, el costo diario estimado para el año 2002 fue de menos de 1.000 dólares.⁴⁴ La fototerapia casera es una alternativa que evita la separación de la madre y el neonato, facilita el mantenimiento de la alimentación a pecho y resulta más económica que la hospitalización. Puede usarse con seguridad, siempre que el nivel de bilirrubina sérica total se supervise con regularidad.^{8,9,45}

Sin embargo, la mayoría de los dispositivos de fototerapia casera son menos eficaces que los disponibles en los hospitales, por lo que la **fototerapia casera** es más adecuada para los neonatos con niveles de bilirrubina sérica total de 2 a 3 mg por decilitro por debajo de los recomendados para la fototerapia hospitalaria²⁵ (*Figura 4*). Los dispositivos para fototerapia casera más recientes con luces LED o azules especiales son más eficaces.

La *luz solar* reduce el nivel de bilirrubina sérica,⁴⁶ pero las dificultades prácticas relacionadas con la exposición segura de un recién nacido desnudo al sol, ya sea al aire libre o dentro del hogar (evitando las quemaduras), hacen que no sea una herramienta terapéutica confiable.

Efectos adversos

Los casos informados de toxicidad clínicamente significativa a raíz de la fototerapia son escasos.^{47,48} En los neonatos con colestasis (hiperbilirrubinemia directa), la fototerapia puede generar el *síndrome de bebé bronceado*, en el cual la piel, el suero y la orina adoptan una decoloración oscura, de tono grisáceo a marrón.^{49,50} No se comprende en profundidad la patogénesis de esta condición, que se presenta solamente en neonatos con colestasis. Cuando se detiene la fototerapia y se soluciona la colestasis, la coloración desaparece.

También se han informado pocos casos de erupciones purpúreas y con ampollas en neonatos con ictericia colestásica grave que reciben fototerapia,^{51,52} probablemente como resultado de la

sensibilización por la acumulación de porfirinas. Puede ocurrir una erupción eritematosa en los neonatos tratados con *estaño mesoporfirina* (un fármaco experimental utilizado para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia) que son luego expuestos a bombillas de luz fluorescente diurna o luz solar.⁵³

La porfiria congénita, un antecedente familiar de porfiria y el uso concomitante de fármacos u otros agentes fotosensibilizantes representan contraindicaciones absolutas para la fototerapia. El ampollamiento grave y la agitación durante la fototerapia podrían ser signos porfiria congénita.⁵⁴

La fototerapia convencional puede producir un **cambio agudo en el entorno térmico del neonato**, lo cual puede generar un aumento en el flujo de sangre periférica y una pérdida de agua no sensible.^{55,56} Esta situación no fue estudiada con luces LED, con las cuales, debido a su producción de calor relativamente baja, debería ser mucho menos probable la pérdida de agua no sensible. En los recién nacidos a término con cuidados y alimentación adecuados, no suelen necesitarse fluidos intravenosos adicionales.

En un estudio reciente se sugiere que la fototerapia intensiva podría aumentar el número de nevos melanocíticos atípicos identificados en la edad escolar,⁵⁷ aunque en otra investigación no se observó esta asociación.⁵⁸ La fototerapia intensiva no causa hemólisis.⁵⁹

En estudios realizados en Suecia se ha sugerido que la fototerapia está asociada con la diabetes de tipo 1⁶⁰ y, posiblemente, con el asma.⁶¹ Como la bilirrubina es un poderoso antioxidante,^{62,63} reducir los niveles de bilirrubina sérica total, especialmente en un neonato con muy bajo peso al nacer, podría tener consecuencias no deseadas,²⁹ pero hasta ahora éstas no han sido identificadas claramente.

Áreas de incertidumbre

El hecho de que los casos de exanguinotransfusión sean tan escasos confirma la eficacia de la fototerapia en la regulación de las concentraciones de bilirrubina en plasma. El posible precio de este éxito es que se tratan muchos neonatos cuyos niveles de bilirrubina sérica total no hubieran alcanzado el umbral para la exanguinotransfusión si no se hubiera aplicado la fototerapia.

Históricamente, el objetivo de la fototerapia fue reducir los niveles de bilirrubina en circulación acelerando su eliminación. La fototerapia

cumple esta función con eficacia, aunque en algunos casos con bastante lentitud. La observación de que la fototerapia convierte rápidamente una fracción sustancial (de hasta aproximadamente el 25%) de la bilirrubina circulante en un isómero menos lipofílico y, posiblemente, menos tóxico da lugar a la posibilidad de que un beneficio no reconocido del tratamiento sea la desintoxicación parcial de la bilirrubina incluso antes de su eliminación.^{64,65} Por otro lado, hay pocas pruebas sobre la posible toxicidad de los fotoisómeros. También se desconocen las contribuciones exactas de las diferentes vías fotoquímicas que llevan a la eliminación de bilirrubina durante la fototerapia.

Pautas

En la *Figura 4*, se muestran las pautas de la Academia Americana de Pediatría para el uso de fototerapia en neonatos con una edad gestacional de 35 semanas o más. Estas pautas, sin embargo, no se basan en pruebas, sino que son principalmente el resultado de la opinión de expertos. El uso de fototerapia en neonatos con bajo peso al nacer es una práctica profiláctica, mayormente arbitraria, basada en el peso al nacer o en la edad gestacional.²⁶

Recomendaciones

El neonato descrito en el ejemplo nació después de 37 semanas de gestación y no presentaba enfermedad hemolítica documentada. Con un nivel de bilirrubina sérica total de 19,5 mg por decilitro, cumple los criterios de la Academia Americana de Pediatría para la internación y la aplicación de **fototerapia intensiva** (definida como la irradiación de al menos 30 μ W por centímetro cuadrado por nanómetro en el espectro azul sobre la mayor superficie posible) (*Figura 3*).²⁷ Estamos de acuerdo con esta recomendación. Se puede esperar que este tratamiento reduzca el nivel de bilirrubina sérica total en un 30 a 40% dentro de las 24 horas.⁴⁰ Nuestra recomendación es continuar el tratamiento hasta que el nivel se encuentre por debajo de 13 a 14 mg por decilitro. Además, la pérdida de 11% del peso al nacer sugiere una ingesta calórica inadecuada y, posiblemente, deshidratación hipernatrémica. Según las mediciones electrolíticas, este neonato podría necesitar fluidos intravenosos. Se debe continuar con la alimentación a pecho aunque, en vista de la pérdida de peso, probablemente se necesite un suplemento con fórmula durante la internación. Es muy importante revisar el proce-

so de amamantamiento con la madre y ofrecerle guías y ayuda para que pueda realizarlo y continuarlo eficazmente.

El Dr. Maisels informa haber recibido honorarios por consultoría de Dräger Medical y fondos de beca de Dräger Medical, Natus Medical e InfaCare. También se desempeñó como perito en casos de kernicterus. No se informaron otros conflictos de intereses potenciales respecto de este artículo.

Referencias

1. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, y col. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110(4):e47. (Acceso: 4 de febrero de 2008, en <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e47>).
2. Maisels MJ, Kring E. The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns. *Pediatrics* 2006; 118:276-9.
3. AAP Subcommittee on neonatal hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001; 108:763-5.
4. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104:1198-203. [Errata: *Pediatrics* 2001; 1(2):126.]
5. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006; 117(5):e855-e862.
6. Bhutani VK, Johnson LH, Schwobel A, Gennaro S. A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and nearterm newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006; 35:444-55.
7. Maisels MJ, Kring EA. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101:995-8.
8. Rogerson AG, Grossman ER, Gruber HS, Boynton RC, Cuthbertson JG. 14 years of experience with home phototherapy. *Clin Pediatr (Phila)* 1986; 25:296-9.
9. Slater L, Brewer MF. Home versus hospital phototherapy for term infants with hyperbilirubinemia: a comparative study. *Pediatrics* 1984; 73:515-9.
10. Hansen TWR. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35:309-16.
11. Maisels MJ. Jaundice. En: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, ed. *Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:768-846.
12. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003;

- 111:886-93.
13. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1140-7.
 14. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005; 90:415-21.
 15. Gartner LM. Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001;21:Suppl 1:S25-S29.
 16. McDonagh AF. Sunlight-induced mutation of bilirubin in a long-distance runner. *N Engl J Med* 1986; 314:121-2.
 17. Lightner DA, McDonagh AF. Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice. *Accts Chem Res* 1984; 17:417-24.
 18. Maisels MJ. Neonatal jaundice. En: Sinclair JC, Bracken MB, ed. *Effective care of the newborn infant*. Oxford, Inglaterra: Oxford University Press, 1992:507-61.
 19. John E. Phototherapy in neonatal hyperbilirubinaemia. *Aust Paediatr J* 1975; 11:49-52.
 20. Maisels MJ. Phototherapy-traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001; 21:Suppl 1:S93-7.
 21. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120:27-32.
 22. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144:626-31.
 23. O'Shea TM, Dillard RG, Klinepeter KD, Goldstein DJ. Serum bilirubin levels, intracranial hemorrhage, and the risk of developmental problems in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1992; 90:888-92.
 24. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75:417-21.
 25. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316. [Errata: *Pediatrics* 2004; 114:1138.]
 26. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F459-F463.
 27. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996; 98:283-7.
 28. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatr Res* 1982; 16:670-4.
 29. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28:326-33.
 30. Maisels MJ, Kring EA, DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J Perinatol* 2007; 27:565-7.
 31. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z y col. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy. *J Perinatol* 2003; 23:123-7.
 32. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight newborns. *Pediatrics* 1992; 90:674-7.
 33. Tan KL. Efficacy of bidirectional fiberoptic phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1997; 99(5):E13.
 34. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995; 95:914-6.
 35. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy: measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr* 1984; 142:58-61.
 36. Djokomuljanto S, Quah BS, Surini Y, y col. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F439-F442.
 37. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE. Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:178-82.
 38. Jährig K, Jährig D, Meisel P. Dependence of the efficiency of phototherapy on plasma bilirubin concentration. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:293-9.
 39. Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice-the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997; 86:843-6.
 40. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:669-72.
 41. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, y col. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006; 91:31-4.
 42. Tan KL, Lim GC, Boey KW. Efficacy of "high-intensity" blue-light and "standard" daylight phototherapy for non-haemolytic hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 1992; 81:870-4.
 43. Yetman RJ, Parks DK, Huseby V, Mistry K, Garcia J. Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy. *J Pediatr* 1998; 133:705-7.
 44. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics* 2004; 114:917-24.
 45. Eggert LD, Pollary RA, Folland DS, Jung AL. Home phototherapy treatment of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1985; 76:579-84.
 46. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958; 1:1094-7.
 47. Maisels MJ. Phototherapy. En: Maisels MJ, Watchko JF, ed. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 2000:177-203.
 48. Jährig K, Jährig D, Meisel P, ed. *Phototherapy: treating neonatal jaundice with visible light*. Munich, Alemania: Quintessence Verlags-GmbH, 1993.

49. Kopelman AE, Brown RS, Odell GB. The "bronze" baby syndrome: a complication of phototherapy. *J Pediatr* 1972; 81:466-72.
50. Rubaltelli FF, Jori G, Reddi E. Bronze baby syndrome: a new porphyrin-related disorder. *Pediatr Res* 1983; 17:327-30.
51. Mallon E, Wojnarowska F, Hope P, Elder G. Neonatal bullous eruption as a result of transient porphyrinemia in a premature infant with hemolytic disease of the newborn. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:333-6.
52. Paller AS, Eramo LR, Farrell EE, Millard DD, Honig PJ, Cunningham BB. Purpuric phototherapy-induced eruption in transfused neonates: relation to transient porphyrinemia. *Pediatrics* 1997; 100:360-4.
53. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drummond GS, Kappas A. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tinmesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1-11.
54. Tönz O, Vogt J, Filippini L, Simmler F, Wachsmuth ED, Winterhalter KH. Severe light dermatosis following photo therapy in a newborn infant with congenital erythropoietic uroporphyrin. *Helv Paediatr Acta* 1975;30:47-56. (en alemán)
55. Dollberg S, Atherton HD, Hoath SB. Effect of different phototherapy lights on incubator characteristics and dynamics under three modes of servocontrol. *Am J Perinatol* 1995;12:55-60.
56. Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol* 2001; 18:393-6.
57. Csoma Z, Hencz P, Orvos H, y col. Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics* 2007; 119:1036-7.
58. Bauer J, Büttner P, Luther H, Wiecker TS, Möhrle M, Garbe C. Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development. *Arch Dermatol* 2004; 140:493-4.
59. Maisels MJ, Kring EA. Does intensive phototherapy produce hemolysis in newborns of 35 or more weeks gestation? *J Perinatol* 2006; 26:498-500.
60. Dahlquist G, Kallen B. Indications that phototherapy is a risk factor for insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:247-8.
61. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:313-9.
62. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-69.
63. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics* 2004; 113:1776-82.
64. McDonagh AF. Ex uno plures: the concealed complexity of bilirubin species in neonatal blood samples. *Pediatrics* 2006; 118:1185-7.
65. Myara A, Sender A, Valette V, y col. Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light. *Biol Neonate* 1997; 71:75-82.