

COMENTARIO

Impacto de la bilirrubina sérica en las enfermedades humanas

La bilirrubina, un producto importante del catabolismo del hemo, pertenece a los compuestos con efectos biológicos pleiotrópicos. Pese a ser considerada durante décadas como un metabolito peligroso para la salud humana, datos recientes indican que la bilirrubina posee potentes propiedades antioxidantes con sustanciales consecuencias clínicas positivas. En un número reciente de *PEDIATRICS*¹ los Dres. Sedlak y Snyder revisaron exhaustivamente los datos disponibles sobre el papel beneficioso de la bilirrubina. Aunque el trabajo cubre casi por completo el actual conocimiento de todos los aspectos de este tema, querría exponer algunos datos adicionales en apoyo del saludable papel de la bilirrubina en el organismo humano.

Además de los estudios mencionados en el trabajo indicado, nuestro estudio sobre adultos afectados de síndrome de Gilbert (SG) encontró una correlación entre la capacidad antioxidante total del suero y las concentraciones séricas de bilirrubina, relación confirmada en un estudio *in vitro*². Respecto al citado estudio del metabolito por oxidación de la bilirrubina en los pacientes sépticos, recientes estudios, principalmente japoneses, han demostrado una estrecha correlación entre estos marcadores (denominados *biopirinas*) y otras muchas situaciones patológicas, como la cardiopatía isquémica^{3,4}, la insuficiencia cardíaca congestiva⁵, la dermatitis atópica⁶ y el estrés quirúrgico^{7,8} o incluso el psicológico⁹. Se encontró la misma relación en el estrés oxidativo inducido por el asbesto¹⁰. También se demostró la estrecha correlación entre los valores de biopirina en el líquido cefalorraquídeo, y la meningitis infantil⁶ y la enfermedad de Alzheimer¹¹, lo que sugiere que el consumo de bilirrubina durante el estrés oxidativo puede corresponder a las principales vías que impiden los efectos nocivos del estrés oxidativo. Es interesante observar que hace poco se ha descrito la escasa excreción urinaria de biopirina en las personas con SG¹², lo que concuerda con el escaso estrés oxidativo en los sujetos con hiperbilirrubinemia benigna².

Respecto a los posibles efectos protectores de las elevadas concentraciones séricas de bilirrubina frente a la carcinogénesis, debemos destacar otros trabajos. Pese a no haber sido publicado aún en su totalidad, los resultados de un estudio de seguimiento durante 11 años, realizado por Wei et al, sobre más de 17.000 varones sin cáncer conocido en la situación inicial, aportan pruebas que apuntan claramente a una relación inversa entre riesgo de desarrollo de cáncer y concentración sérica de bilirrubina¹³. Los autores encontraron una media de la concentración sérica de bilirrubina en ayunas de 11,3 mol/l en los varones fallecidos por cáncer frente a 13,7 mol/l en los controles ($p < 0,001$). Ko et al publicaron valores similares de bilirrubina sérica y cáncer de colon. Aunque las concentraciones de bilirrubina en los pacientes con cáncer de colon fueron menores que las de los controles (11,5 frente a 13,3 mol/l), la diferencia no fue estadísticamente significativa¹⁴, presumiblemente por el escaso número de personas participantes en el es-

tudio. Un estudio *in vitro* de Zucker et al también demostró los efectos antiproliferativos de la bilirrubina, al observar que éste, a concentraciones fisiológicas, mediante la inducción de apolipoproteína D, inhibe, de forma dependiente de la dosis, la proliferación de una línea celular de cáncer de mama¹⁵. Es interesante destacar que la apolipoproteína D es un importante portador, distinto a la albúmina, de la bilirrubina en el plasma humano¹⁶, y que la mayor expresión de apolipoproteína D, que puede dirigir la bilirrubina al tejido canceroso, se asocia con un mejor pronóstico del cáncer de mama¹⁷ y de próstata¹⁸. Por otra parte, la menor expresión de los alelos de *UCTA1*, el gen de la conjugación de bilirrubina en el tejido hepático, se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas afroestadounidenses¹⁹ y chinas²⁰, posiblemente como consecuencia de la alteración de la biotransformación de los estrógenos. Sin embargo, un estudio posterior en mujeres de raza blanca no confirmó estos resultados y apuntó a la posible responsabilidad de otros factores²¹. Desgraciadamente, todavía no se ha realizado un estudio poblacional sobre las concentraciones de bilirrubina en los pacientes con cáncer para determinar el impacto de las bajas concentraciones de bilirrubina.

Respecto a la vasculopatía periférica, Nicholl et al describieron por primera vez, en 1995, una relación directa entre bajas concentraciones séricas de bilirrubina y aterosclerosis carotídea²². Siete años después se publicó la extensión de este estudio retrospectivo²³, y los autores informaron una prevalencia de vasculopatía periférica significativa mayor en los varones con un valor de bilirrubina $< 6,5$ M/l. En otro estudio de Cerne et al²⁴ la asociación entre menores concentraciones séricas de bilirrubina y aterosclerosis periférica sólo se observó en fumadores. Kangas et al²⁵ también detectaron la baja bilirrubina sérica en los pacientes con vasculopatía periférica en un pequeño estudio. Aunque la diferencia entre pacientes y controles no fue estadísticamente significativa (10 frente a 13 mol/l), propusieron que la tendencia observada podría haber alcanzado la significación de haber podido realizar un estudio de mayor tamaño²⁶. Nuestro estudio en personas con SG²⁷ también detectó la escasa prevalencia de aterosclerosis carotídea, lo que concuerda con la escasa incidencia de cardiopatía isquémica detectada en un estudio anterior². También es conocido que los pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes²⁸ o hipertensión arterial²⁹, factores de riesgo estrechamente asociados con la aterosclerosis, presentan menores concentraciones séricas de bilirrubina.

Además, las bajas concentraciones séricas de bilirrubina se encontraron asociadas con la nefritis lúpica³⁰, lo que indica que la bilirrubina sérica podría contribuir a la protección frente a las enfermedades mediadas por el estrés oxidativo, presumiblemente de forma general. Interesantes casos clínicos de la resolución completa del asma persistente, difícil de tratar, como consecuencia de la hiperbilirrubinemia inducida por la hepatitis B³¹ y de

la fibrosis pulmonar idiopática debida a la hiperbilirrubinemia producida por la obstrucción de las vías biliares³² apoyan esta idea. Además, la bilirrubina sérica baja puede estar asociada con enfermedades mentales, como sugieren los estudios de Oren et al, que informaron de las menores concentraciones nocturnas de bilirrubina en los pacientes con depresión invernal, comparados con los controles, y sugirieron que la bilirrubina podría actuar como importante fotorreceptor cronobiológico³³.

En resumen, según los datos disponibles, y de acuerdo con el análisis de los Dres. Sedlak y Snyder¹, podemos afirmar que la bilirrubina sérica pertenece a un grupo de importantes citoprotectores de relevancia clínica y contribuye sustancialmente a la protección frente al estrés oxidativo. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para descubrir todas las asociaciones fisiopatológicas y mecanismos involucrados.

LIBOR VITEK, MD, PHD

4th Department of Internal Medicine. Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics. 1st Medical Faculty, Charles University of Prague. Praga, República Checa.

BIBLIOGRAFÍA

- Sediak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: Cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004;113:1776-82.
- Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002;160:449-56.
- Shimomura H, Ogawa H, Takazoe K, Soejima H, Miyamoto S, Sakamoto T, et al. Comparison of urinary biopyrrin levels in acute myocardial infarction (after reperfusion therapy) versus stable angina pectoris and their usefulness in predicting subsequent cardiac events. *Am J Cardiol*. 2002;90:108-11.
- Morita Y, Takahashi H, Kamihata H, Yamamoto Y, Hara K, Iwasaka T. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases after spasm provocation tests in patients with coronary spastic angina. *Int J Cardiol*. 2001;80:243-50.
- Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M, Soejima H, Miyamoto S, Kajiwaru I, et al. Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1880-5.
- Tsukahara H, Haruta T, Todoroki Y, Hiraoka M, Nori E, Maeda M, et al. Oxidant and antioxidant activities in childhood meningitis. *Life Sci*. 2002;71:2797.
- Kozaki N, Shimizu S, Chijiwa K, Yamaguchi K, Kuroki S, Shimoharada K, et al. Bilirubin as an anti-oxidant for surgical stress: a preliminary report of bilirubin oxidative metabolites. *HPB Surg*. 1999;11:241-8.
- Tsujinaka T, Fujita J, Morimoto T, Ogawa A, Ebisui C, Yano M, et al. Increased urinary excretion of bilirubin metabolites in association with hyperbilirubinemia after esophagectomy. *Surg Today*. 1998;28:1119-23.
- Yamaguchi T, Shioji I, Sugimoto A, Yamaoka M. Psychological stress increases bilirubin metabolites in human urine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293:517-20.
- Yoshida R, Ogawa Y, Shioji I, Yu X, Shibata E, Mori I, et al. Urinary 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine and biopyrrins levels among construction workers with asbestos exposure history. *Ind Health*. 2001;39:186-8.
- Kimpara T, Takeda A, Yamaguchi T, Arai H, Okita N, Takase S, et al. Increased bilirubins and their derivatives in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21:551-4.
- Vitek L, Kraslova I, Muchova L, Dudkova L, Novotny L, Yamaguchi T. Urinary excretion of oxidative metabolites of bilirubin in subjects with Gilbert syndrome. *FASEB J*. 2004;18:A1189.
- Wei M, Schwertner HA, Gibbons LW, Zheng Q, Mitchell TL. Low fasting serum bilirubin as a predictor of cancer mortality in men. *Hepatology*. 2000;32:427A.
- Ko WF, Helzlsouer KJ, Comstock GW. Serum albumin, bilirubin, and uric acid and the anatomic site-specific incidence of colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1874-5.
- Zucker SD, Qin XF, Yu F, Goessling W. Inhibition of breast cancer cell proliferation by unconjugated bilirubin is associated with enhanced expression of apolipoprotein D and increased nuclear translocation of transcription factor NF-kappa B. *Hepatology*. 1999;30:498A.
- Goessling W, Zucker SD. Role of apolipoprotein D in the transport of bilirubin in plasma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279:G356-565.
- Sánchez LM, Vizoso F, Díez-Itza I, López-Otin C. Identification of the major protein components in breast secretions from women with benign and malignant breast diseases. *Cancer Res*. 1992;52:95-100.
- Rodríguez JC, Díaz M, González LO, Sánchez J, Sánchez MT, Merino AM, et al. Apolipoprotein D expression in benign and malignant prostate tissues. *Int J Surg Invest*. 2000;2:319-26.
- Guillemette C, Millikan RC, Newman B, Housman DE. Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 and association with breast cancer among African Americans. *Cancer Res*. 2000;60:950-6.
- Adegoke OJ, Shu XO, Gao YT, Cai Q, Breyer J, Smith J, et al. Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85:239-45.
- Guillemette C, De Vivo I, Hankinson SE, Haiman CA, Spiegelman D, Housman DE, et al. Association of genetic polymorphisms in UGT1A1 with breast cancer and plasma hormone levels. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2001;10:711-4.
- Nicholl P, Mikhailidis D, Hamilton G, Spyropoulos LK, Winder AF. Bilirubin and Peripheral Vascular-Disease. *Br J Surg*. 1995;82:1561-2.
- Krijgsman B, Papadakis JA, Ganotakis ES, Mikhailidis DP, Hamilton G. The effect of peripheral vascular disease on the serum levels of natural anti-oxidants: bilirubin and albumin. *Int Angiol*. 2002;21:44-52.
- Cerne D, Ledinski G, Kager G, Greilberger J, Wang XS, Jurgens G. Comparison of laboratory parameters as risk factors for the presence and the extent of coronary or carotid atherosclerosis: the significance of apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio. *Clin Chem Lab Lab*. 2000;38:529-38.
- Kangas E, Teittinen K, Vilkkio P, Utriainen S. Bilirubin and peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 1999;86:713.
- Krijgsman B, Mikhailidis DP, Winder AF, Hamilton G. Bilirubin and peripheral vascular disease [letter]. *Br J Surg*. 2000;87:251-2.
- Vitek L, Novotny L, Spacil J, Sperl M, Holaj R. The role of elevated serum bilirubin levels on carotid atherosclerosis. *Hepatology*. 2003;28:383A.
- Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, et al. Serum bilirubin and cardiovascular risk factors in a Chinese population. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:459-63.
- Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein(a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *Am J Hypertens*. 1999;12:673-81.
- Vitek L, Novotny L, Muchova L, Tesar V, Schwertner H. Decreased levels of serum bilirubin as a risk factor in lupus nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:381A-2A.
- Ohrui T, Yasuda H, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H. Transient relief of asthma symptoms during jaundice: a possible beneficial role of bilirubin. *Tohoku J Exp Med*. 2003;199:193-6.
- Ohrui T, Higuchi M, Kanda A, Matsui T, Sato E, Sasaki H. A patient with exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis which was resolved probably due to the coexisting hyperbilirubinemia? *Tohoku J Exp Med*. 2001;193:245-9.
- Oren DA, Desan PH, Boutros N, Anand A, Charney DS. Effects of light on low nocturnal bilirubin in winter depression: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2002;51:422-5.