

BiliLED fototerapia neonatal de bajo costo: del prototipo a la producción industrial

Daniel Geido ldgeido@fing.edu.uy, Horacio Failache y Franco Simini

Instituto de Física y Núcleo de Ingeniería Biomédica de las Facultades de Medicina e Ingeniería – Universidad de la República, Montevideo, URUGUAY

Resumen—BiliLED es un instrumento de fototerapia para reducir la concentración de bilirrubina en recién nacidos con ictericia. La fuente de luz se centra una irradiación de 470 nm con un ancho de 35 nm y está realizada mediante una matriz de 196 (14x14) LED's de InGaN. El dispositivo óptico permite obtener altas intensidades de tratamiento con un número mínimo de LED's en una fuente muy compacta y de bajo costo. La óptica hace que cada LED ilumine toda la superficie de tratamiento, logrando una confiabilidad de uso superior a los equipos que tienen una sola lámpara. La disipación térmica de BiliLED y el costo son un orden de magnitud menores que las lámparas convencionales. BiliLED permite dosificar la irradiación cutánea debido a un mecanismo de realimentación que compensa la pérdida de algún LED o su envejecimiento. El ensayo clínico en 20 pacientes con hiperbilirrubinemia muestra una degradación de la bilirrubina del 16% en las primeras 24 horas de tratamiento, superior a muchos equipos de fototerapia por lámpara. Se describen las etapas que llevaron el prototipo a un modelo comercial.

Palabras clave — fototerapia, LED, hiperbilirrubinemia, transferencia tecnológica, industria.

I. INTRODUCCIÓN

ALGUNOS recién nacidos de término y prematuros nacen con ictericia, que consiste en tener una elevada concentración de bilirrubina en la sangre. El tratamiento usual para los casos menos agudos es la exposición de la piel del niño a una radiación luminosa de una longitud de onda específica: la fototerapia neonatal. Este procedimiento es eficiente y excepcionalmente representa un riesgo. Entre las reacciones bioquímicas fotoinducidas que contribuyen a la degradación de la bilirrubina en la sangre, el mecanismo principal es una reacción irreversible mediante la cual la molécula tóxica de bilirrubina es transformada en otro isómero estructural denominado lumirrubina que puede ser fácilmente excretado por el organismo. Para inducir esta foto reacción la longitud de onda de la luz debe situarse en la banda del azul entre 425 y 480 nm [1], o incluso mayores longitudes de onda según otros autores [3]. Existe una relación directa entre la tasa de degradación de la bilirrubina y la intensidad de luz. Si bien Tan [4] midió la intensidad de saturación (correspondiente a una irradiancia espectral de aproximadamente 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2 \text{ nm}$) que introduciría entonces un valor límite mas allá del cual un aumento de intensidad no aceleraría la degradación, hoy la existencia de esta saturación está cuestionada [1][5].

La fototerapia es un tratamiento efectivo para la ictericia sólo si suficiente intensidad de luz es irradiada en la banda espectral correcta y sobre una superficie de piel suficientemente amplia. Varios equipos de fototerapia han

sido desarrollados buscando resolver el problema técnico de entregar suficiente intensidad de luz espectralmente controlada a la mayor superficie cutánea posible. Este esfuerzo se traduce en un mercado de equipos de alta intensidad lumínica que permiten aplicar una fototerapia intensiva [1] basada en ensayos clínicos que establecen la eficacia de la luz monocromática [16].

II. PROYECTO DE BILILED

A. El objetivo de proyecto fue crear una fuente de luz con un haz de luz monocromática azul (656 nm) de 15 cm de diámetro, altas intensidades de tratamiento, reducida disipación de calor para acercarla a la piel, que fuera segura del punto de vista de la radiación lumínica lateral (ausencia de radiación ultravioleta), que tuviera bajo costo y duración superior a los equipos convencionales. Adoptamos por lo tanto un elemento emisor de luz muy eficiente como el LED, cuyas características le permitieron ser ensayadas [2] para ser utilizadas en fototerapia.

B. Para obtener una alta eficiencia de iluminación, fijamos como criterio de proyecto que el área a irradiar lo fuera de forma homogénea con una transición brusca hacia la oscuridad en los bordes. De este modo la luz emitida no es desaprovechada fuera de la zona de interés ni se sobreiluminan algunos puntos. Esta eficiencia en la iluminación tiene como consecuencia directa que el número de LEDs emisores de luz a utilizar será minimizado, lo que a su vez contribuirá a obtener una fuente compacta. El proyecto incluyó entonces un montaje óptico compacto capaz de realizar una fuente con un cono colectivo muy definido y una elevada homogeneidad de intensidad luminosa.

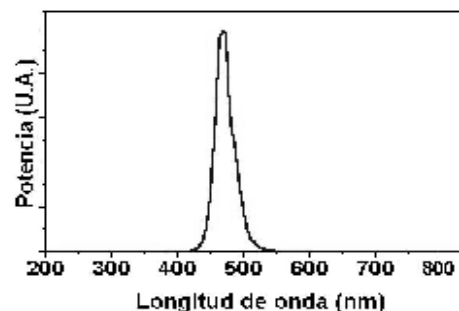


Fig. 1: Espectro de emisión medido de los LED's en unidades arbitrarias (UA). La longitud de onda dominante es de 470 nm y el ancho de 35 nm.

C. La fuente de luz utiliza diodos emisores de luz (LED) de InGaN de alto brillo estándares con encapsulado plástico transparente de T1-3/4 de 5 mm, con un espectro de emisión centrado en 470 nm y con un ancho espectral de 35 nm [12], sin emisión a otras longitudes de onda como por ejemplo el infrarrojo o el ultravioleta (UV) (ver Fig.1). El sistema óptico utilizado es capaz de coleccionar la totalidad de la luz emitida por cada uno de los LEDs para iluminar un área circular de 16 cm de diámetro (a 40 cm de la fuente) con una homogeneidad mejor que 20% sobre la totalidad del área iluminada con un borde de transición hacia la oscuridad de apenas 1 cm.

D. La fuente de BiliLED fue construida con una matriz de 14x14 LEDs capaz de producir una alta irradiancia espectral, tal como se muestra en la Tabla I para varias distancias a la fuente. La irradiancia espectral total cambia menos del 30% cuando la distancia a la fuente varía 10 cm en torno a la distancia típica de operación de 40 cm. Esta distancia es la distancia típica del techo de una incubadora a la piel del recién nacido. La fuente compacta de BiliLED es apoyada sobre la tapa transparente de la incubadora (eventualmente mediante patas antideslizantes o ventosas). La foto de la Fig.4 muestra un prototipo preliminar de la fuente, de 20 cm x 21 cm x 5 cm y de 800 gramos de peso. El producto de serie BiliLED disponible en 2007 pesa 400 gramos en total, fuente de luz y electrónica de control e incluye un soporte de pie opcional.

E. Una propiedad interesante del montaje óptico es que cada LED de la matriz participa iluminando la totalidad de la superficie de tratamiento. Esto permite sintetizar el espectro de la luz emitida en base a componentes representados por diferentes tipos de LED's ubicados en la fuente. Al combinar diferentes espectros de emisión (combinando diferentes LED's) se puede obtener prácticamente un espectro "à la carte" incluyendo en la matriz LEDs que poseen los espectros a combinar en el número apropiado para controlar su peso en la suma total [6]. Sin embargo los equipos producidos hasta ahora incluyen un único tipo de LED, dado que se ajusta a la pauta terapéutica.

F. Se midió la irradiancia de BiliLED utilizando un medidor de potencia luminosa (watts de potencia incidiendo en el detector), marca y modelo: ORIEL 70260 (fotodetector 70282). Para medir intensidad luminosa (watts por centímetro cuadrado) sobre el fotodetector se pegó una máscara de un área conocida, de modo de determinar exactamente dichos W/cm2- El detector utilizado está calibrado, de modo que seleccionada en el equipo la longitud de onda, él realiza directamente la corrección debido a la eficiencia del fotodetector según la longitud de onda (el fotodiodo que utiliza como detector tiene una eficiencia muy dependiente de la longitud de onda, especialmente en la zona del azul)- Para determinar los W/cm2nm, se dividió el valor obtenido por el ancho espectral a media altura del espectro de emisión de los LEDs utilizados tal cual lo da el fabricante. BiliLED brinda la posibilidad de regular la intensidad de tratamiento desde

un mínimo valor terapéutico hasta el máximo valor indicado en la Tabla I, superior al valor de saturación propuesto [4] pero por debajo de los valores que pueden causar daños por calentamiento [4]. Habiendo fijado una distancia (por ejemplo dada por las dimensiones de la incubadora) un comando de BiliLED permite atenuar la irradiancia en forma calibrada hasta un octavo del fondo escala: en la posición mínima y a 50 cm, se puede asignar una fototerapia de tan sólo 5 microW/cm² nm.

TABLA I
IRRADIANCIA DE LA FUENTE DE LUZ DE BILILED EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE LA FUENTE Y EL RECIÉN NACIDO

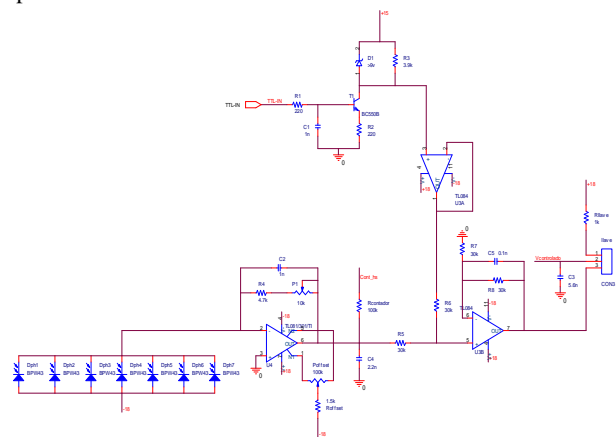
Distancia a la fuente (cm)	Irradiancia espectral (microW/cm ² nm)
20	95
30	74
40	55
50	40
60	33

G. La intensidad de luz de emisión es mantenida constante mediante un sistema de control activo que permite compensar un posible y muy lento proceso de envejecimiento de los LEDs, lo que reduce las instancias de mantenimiento. Gracias al control activo las variaciones de intensidad son inferiores al 10% durante la vida operativa del equipo. Una señal de alarma advierte sobre la necesidad de recambio de los emisores de luz. Este dispositivo permite evitar los controles rutinarios que necesitan los equipos de fototerapia con lámparas [1]. No obstante la vida media de los LEDs es superior a 50.000 horas de operación continua, el sistema de control automático que compensa pérdidas prolonga esta vida media a un valor difícil de estimar. La unidad es extremadamente robusta frente a golpes si se la compara con aquellos equipos dotados de lámparas incandescentes, lámparas halógenas o equipos que utilizan colchones de fibra óptica.

El equipo consta de 2 módulos:

- Módulo de potencia;
- Módulo de la lámpara (lámpara y realimentación)

El detalle de cada uno se puede ver en las figuras 2 y 3 respectivamente.



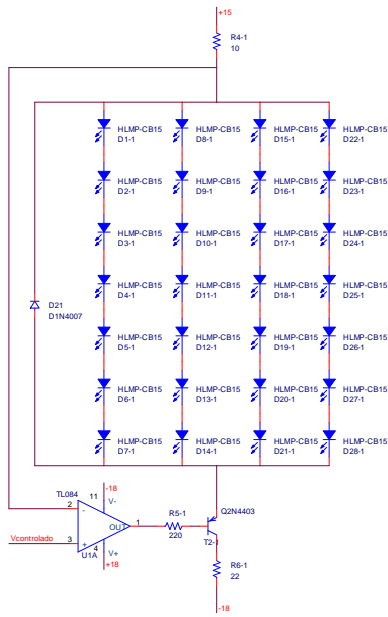


Fig. 2 Esquema eléctrico del módulo de la lámpara (existen 7 fuentes de corrientes iguales a estas en la lámpara).

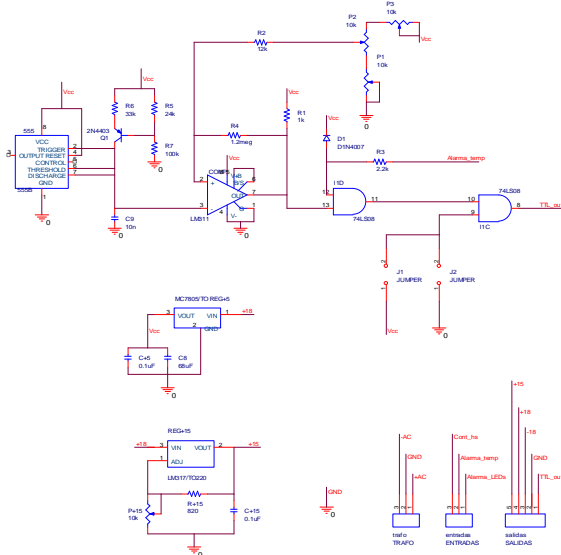


Fig. 3 Esquema eléctrico del módulo de potencia

III. ENSAYO CLÍNICO.

A. Entre 2003 y 2006 fueron producidos 4 prototipos sucesivos de BiliLED que permitieron verificar el diseño, mejorar la óptica, introducir el control automático de irradiancia y las alarmas. Estos equipos fueron utilizados en las Unidades de Cuidados Neonatales del Hospital Pereira Rossell y del Hospital de Clínicas, ambas dependencias de la Universidad de la República (UR) con funciones asistenciales del Ministerio de Salud Pública. Se estiman 40 mil horas de funcionamiento en cuatro años. El desempeño de BiliLED fue cuantificado mediante un protocolo de observación en 20 recién nacidos con edades gestacionales superiores a 35 semanas sin otro criterio de selección (como podría ser su patología). Para cada paciente se realizó un monitoreo de la evolución de la concentración de bilirrubina en sangre (**TSB** por “total serum bilirubin”). La

evolución de **TSB** fue ajustada por un decaimiento exponencial:

$$TSB = TSB_0 e^{-st}$$

donde **TSB₀** corresponde a la concentración inicial y *s* a la tasa de degradación, cuyo valor medio fue determinado en 0,007 h⁻¹, lo que equivale a una degradación de 16 % de la TSB en las primeras 24 horas de tratamiento. Este desempeño ubica a BiliLED como una muy buena fuente de fototerapia [1].



Fig. 4: Fuente de luz de BiliLED apoyada sobre una incubadora para irradiar un recién nacido en tratamiento por hiperbilirrubinemia.

IV. REVISIÓN DE EQUIPOS DE FOTOTERAPIA

Una búsqueda de los modelos disponibles en el mercado permite resumir sus características en la Tabla II. La potencia irradiada de los sistemas fluorescentes y con diodos emisores de luz son comparables, obtenidos sin embargo con mayor calentamiento y ancho espectral con los tubos. La lámpara halógena necesita mayor tiempo de tratamiento dada su menor potencia que se mantiene limitada para evitar calentar en exceso la incubadora. Además estas lámparas tienen una vida útil reducida (800 horas) con respecto a los LEDs que pasaron de 10 mil horas en los prototipos a 50 mil horas en el modelo comercial. El diseño que consiste en acercar luz por fibra óptica que se difunde en un apósito o “pad” directamente sobre la piel del recién nacido elimina las radiaciones lumínicas del medio ambiente a costa de fragilidad del dispositivo y de una potencia entregada inferior a los demás modelos.

TABLA II
FUENTES PARA RADIOTERAPIA

Fuente	Potencia espectral (mW/nm)	Variación (DI / I)a	Vida útil (horas)	Tamaño
Fluorescente	25	35%	9000	grande
Halógena	10	50%	800	medio
Apósito/fibra [10]	7	-	800	pequeño
Fuente LED [7]	20	30%	4000	pequeño
LED mini [8]	15	15%	3000	muy pequeño
BiliLED	18	30%	10000	muy pequeño

a variación al variar 10 cm la distancia a la fuente.
b a 20 cm, c a 50 cm, d a 30 cm.

TABLA III
FOTOTERAPIA CON DIODOS EMISORES DE LUZ (LED)

	BabyBlue	NeoBlue	Billitron	BiliLED
Longitud onda (nm)	450 - 470	450-470	400-550	453-487
Intensidad máxima (uWcm²nm) a 40cm	NE	20	50	56
Área Iluminada (cm²) a 40cm	NE	1250	707	200
Homogeneidad (%)	NE	10 %	NE	< 10 %
Número de LEDs	640 azules	852 azules, 320 amari. 13 rojos	5 super Leds azules	196 azules
Peso (Kg)	8.3	3.6	NE	1.4
Fabricante	DBUP	Natus Inc	Fanem	Controles
Procedencia	Argentina	USA	Brasil	Uruguay

Nota: NE indica un dato no especificado por el fabricante

La Tabla III presenta la comparación de 4 modelos comerciales basados en diodos emisores de luz como elementos de iluminación. El diseño mecánico especialmente cuidado de BiliLED concentra la potencia de luz mayor en un área pequeña, con cortes abruptos en los bordes. Esta característica puede ayudar a que no se desprendan haces de luz fuera del área cutánea a tratar como la cara del recién nacido donde puede llegar a los ojos.

V. TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA A LA INDUSTRIA

La tarea universitaria implica enseñanza, investigación y extensión hacia la sociedad, lo que se traduce en el caso del NIB en el desarrollo de equipos para la salud cuyo destino busca trascender la Universidad [11]. Una vez que BiliLED demostrara su eficiencia clínica y habiéndole incorporado las sugerencias de los clínicos, se encara la posibilidad de su traslado a la esfera industrial. La protección del desarrollo intelectual de BiliLED por parte de la UR fue encarada siguiendo las ordenanzas académicas [13] que prevén el registro de la patente por parte de docentes y estudiantes y la cesión posterior de sus derechos a la UR que luego asume la defensa de la propiedad intelectual registrada. La misma ordenanza establece los porcentajes de

las eventuales recaudaciones que se pagan a la UR y a los individuos. De esta manera todas las partes son beneficiadas, ya que la UR ve sus desarrollos registrados y los grupos de desarrollo tienen sus derechos defendidos por la sala de abogados de la UR, sin tener que ocuparse personalmente de los procedimientos.

Es sabido que la mejor protección de una innovación es su utilización y perfeccionamiento continuos, ya que el simple registro de la propiedad intelectual y de “patentes” lleva muy a menudo a una difusión inevitable de las ideas que son adaptadas y copiadas en diferentes puntos del planeta. El hecho de innovar conlleva por lo menos una ventaja de tiempo para llevar la idea a un producto, tiempo del que no dispone el “navegador de patentes” que “descubre” una innovación cuando ya está registrada y en línea de producción. Por lo tanto BiliLED entabló tratativas con una industria uruguaya (CONTROLES S.A. www.controles.com) con amplia trayectoria en desarrollo y producción de sistemas electrónicos industriales con quien la UR firmó un convenio de transferencia tecnológica. Mediante este convenio [13], la UR pone la tecnología de BiliLED a disposición de CONTROLES S.A. sin pago de derecho alguno hasta que se vendan más de 20 ejemplares por año, en cuyo caso hay un pago porcentual. El convenio incluye la compra de los primeros 5 ejemplares de BiliLED al costo, con el fin de aumentar la experiencia y difundir el producto en los entornos clínicos universitarios. La adaptación pre-industrial y la concreción del Convenio fueron posibles gracias al aporte del Programa AMSUD-Pasteur cuya convocatoria para el desarrollo productivo en el área biotecnológica fuera ganada por BiliLED en 2005. CONTROLES S.A. adapta el diseño de BiliLED de acuerdo a su práctica industrial de común acuerdo con el grupo de desarrollo de la UR y ofrece el producto en el mercado regional que está dando señales de excelente receptividad, dado que su costo es un orden de magnitud inferior a las propuestas clásicas y que disipa muy poco calor (menos de 40W). Antes de proceder a la comercialización del producto, se obtiene la autorización por parte del Departamento de Tecnologías Médicas del MSP [15] que verifica el cumplimiento de criterios de calidad, inocuidad y documentación en el modelo y en la cadena de producción, de acuerdo a la normativa vigente.

VI. CONCLUSIONES

Fue descripta una fuente de fototerapia especialmente concebida con diodos LED para el tratamiento de la ictericia neonatal. Los LEDs constituyen fuentes de luz de muy larga vida media, son robustas y tienen un espectro bien definido y estable, propiedades todas ellas que adquiere la fuente de BiliLED. Un montaje óptico especialmente diseñado permite utilizar cientos de estas pequeñas fuentes de baja intensidad para construir una fuente de alta intensidad que emite un haz de luz suficientemente colimado. Esto permite obtener altas intensidades de tratamiento a la distancia de la tapa de la incubadora del recién nacido. Además la dosis de luz presenta una baja dependencia con la distancia al paciente. La fuente de luz de BiliLED presenta una vida media mayor que 10 mil horas, superior a otros sistemas.

El proyecto de BiliLED fue desarrollado en un entorno universitario en estrecha colaboración con los médicos

neonatólogos, lo que le confiere los detalles de practicidad que no hubiera tenido de otra manera. BiliLED contiene el resultado de un cuidadoso diseño óptico que saca el mejor partido de los LED's aunado a circuitos electrónicos que le dan confiabilidad al haber incluido una realimentación que mantiene el nivel de potencia a lo largo del envejecimiento de los elementos foto generadores.. Finalmente la etapa industrial ha mejorado BiliLED reduciendo las dimensiones de fuente de alimentación. La realización de este emprendimiento que pone a disposición de las instituciones de salud de la Región un equipo confiable como es BiliLED fue posible por la suma de varias actitudes de generosidad por parte de docentes médicos e ingenieros, estudiantes, organismos financiadores y empresarios, que estuvieron todos dispuestos a asumir riesgos y a contribuir a una causa común.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Octavio Failache, pediatra neonatólogo, que definió las primeras especificaciones de BiliLED estimulado por los magros resultados de la instrumentación terapéutica disponible en los años 2000-2003, a Antonio Sáez que realizó la construcción mecánica de los primeros prototipos, a las estudiantes Viviana Berenfus, Natalia Casas y Gabriela Rezk que duplicaron en el NIB/Hospital de Clínicas un prototipo para el Departamento de Neonatología dirigido por el Prof. Dr. Miguel Martell, a quien se agradece especialmente por los fondos que puso a disposición para la obtención de los materiales, a las Dras. Beatriz Salgueiro y Gloria Sicca por la obtención de datos clínicos. En lo referente a la Transferencia Tecnológica a la industria, se agradece el apoyo y amplitud de visión del Ing. Alvaro Delacoste y del Ing. Enrique Sallés director de CONTROLES S.A que compartió los riesgos de la producción de BiliLED invirtiendo en su adaptación industrial, a cargo de Fernando Balducci. En 2007 BiliLED está siendo usado siguiendo protocolos de evaluación de efectividad clínica en el Hospital Escuela de Paysandú, en el Sanatorio del Banco de Seguros del Estado, en el Hospital de Las Piedras, además de los ya mencionados Hospital Pereyra Rossell y Hospital de Clínicas. Los autores agradecen por anticipado a todos estos hospitales y sanatorios por la información que están sistematizando para mejorar las características del instrumento.

REFERENCIAS

- [1] AAP Clinical Practice Guideline. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant of 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
- [2] Vreman HJ Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. - *Pediatr Res* - 01-NOV-1998; 44(5): 804-9
- [3] Rapisardi G. Donzelli G.P., Pratesi. One-day phototherapy of neonatal jaundice with blue green lamp. *Lancet*. 1995;364:184-185.
- [4] Tan. K.L. The pattern of bilirubin response of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res*. 1982;16:670-674.
- [5] Maisels M.J. Why use of homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics*. 1996;98:283-287.
- [6] D.K. Stevenson R.K. Route S.D. Reader M.M. Fejer R. Gale H.J. Vreman, R.J. Wong and D.S. Seidman. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res*. 1998;114:804-809.
- [7] Z. Ergaz A. Laor H. J. Vreman D.K. Stevenson D.S. Seidman, J. Moise and R. Gale. A new blue light-emitting phototherapy device:

- a prospective randomized controlled study. *JPediatr*. 2000;136:771-774.
- [8] NeoBLUETM. NATUS (www.natus.com).
- [9] NeoBLUEminiTM. NATUS (www.natus.com).
- [10] G. Weise and L. Ballowitz. A mathematical description of the temporal changes in serum bilirubin concentration during phototherapy in newborn infants. *Biol Neonate*. 1982;42:222-225.
- [11] Agilent technologies HLMP-CB15.
- [12] Simini F, Piriz H, Scarone C. Proyectos de ingeniería biomédica. Tecnologías desarrolladas en la Universidad disponibles para el país. *Revista de Ingeniería*, Montevideo, 49:16-21, 2004.
- [13] Convenio Universidad de la República – Controles S.A. en el sitio del NIB www.nib.fmed.edu.uy
- [14] Ordenanza de Propiedad intelectual de la Universidad de la República en el sitio de la UR <http://www.csic.edu.uy/patentes/>
- [15] Ministerio de Salud Pública, Departamento de Tecnologías Médicas www.msp.gub.uy/categoria_10_1_1.html
- [16] Seidman DS et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* - 01-JUN-2000; 136(6): 771-4