



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA ELÉCTRICA-INSTRUMENTACIÓN

MEDICIÓN NO INVASIVA DE GLUCOSA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE
INFRARROJO CERCANO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA ELÉCTRICA

PRESENTA:
YADIRA BOREGO CABRERA

TUTORA
Dra. CELIA ANGELINA SÁNCHEZ PÉREZ
INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍAS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi padre,
por ser mi luz y mi faro,
porque desde esa estrella
que brilla en el cielo
sigues iluminando mis pasos.

A mi madre,
mi heroína incansable
que profesa amor infinito
y cree ciegamente en mí,
todo es gracias a ti.

A mi esposo,
por sostener mi mano
e impulsarme a volar alto.

A mi familia,
y a mis amigos que también son familia.

Agradecimientos

A la Dra. Celia A. Sánchez Pérez por dirigir este proyecto de investigación, por su dedicación, su paciencia y todos los conocimientos compartidos.

A mis sinodales: Dr. Gabriel Eduardo Sandoval Romero, Dr. Augusto García Valenzuela, Dr. Roberto G. Ramírez Chavarría, Dr. Daniel Enrique Ceballos Herrera, por su colaboración en este proyecto de investigación.

Al Dr. José Antonio García por su asesoría desde el punto de vista médico y científico, durante la investigación realizada.

A la Dra. Anays Acevedo Barrera por su colaboración y asesoría en las pruebas de refractometría, por los consejos y sugerencias brindadas.

Al M.I. Ricardo Cebada, M.I. José Valladares, M.I. Flor Cortes por su asesoría durante la investigación, y por su colaboración en el desarrollo del prototipo de medición.

A todos mis profesores de maestría que contribuyeron de forma determinante en mi formación personal y profesional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme el honor de ser estudiante de esta casa de estudios.

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías CONAHCYT, por el apoyo económico brindado.

A todos mis amigos, por creer siempre en mí.

A Yessica y Carlos, por su apoyo incondicional, por ser mi refugio en momentos difíciles.

A Dianelis, Claudia, Maylen, Alina, Karen, Sixto y Víctor, por estar a mi lado durante esta importante etapa.

A Anthony y Arlenis por contribuir en el logro de esta meta.

A mi hermano, por su apoyo para que este sueño se hiciera posible.

A mi madre, mi esposo y a toda mi familia por el apoyo brindado a cada momento, por darme la fuerza para luchar por lograr nuevos sueños.

A todos, gracias infinitas.

Índice general

Resumen.....	1
Capítulo 1. Introducción.....	3
1.1 Incidencia de diabetes en el mundo.....	4
1.2 Diabetes.....	6
1.2.1 Diabetes tipo 1.....	7
1.2.2 Diabetes tipo 2.....	8
1.2.3 Diabetes gestacional.....	8
1.3 Diagnóstico.....	9
1.3.1 Criterios de diagnóstico de diabetes.....	9
1.3.2 Exámenes clínicos para diagnosticar diabetes.....	10
1.4 Métodos de medición de glucosa.....	11
1.4.1 Métodos invasivos.....	12
1.4.2 Métodos mínimamente invasivos.....	13
1.4.3 Métodos no invasivos.....	15
1.4.4 Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR).....	18
1.4.5 Fotopletismografía para medición de glucosa.....	19
1.5 Norma ISO 15197:2015.....	21
1.6 Planteamiento del problema.....	22
1.7 Motivación.....	22
1.8 Objetivos.....	23
1.8.1 Objetivo principal.....	23
1.8.2 Objetivos específicos.....	23
Capítulo 2. Marco teórico.....	24
2.1 Glucosa.....	24
2.2 Espectroscopia para la cuantificación de glucosa.....	25
2.3 Ley de Beer – Lambert.....	27
2.4 Fotopletismografía para la detección de glucosa.....	28
2.5 Algoritmo de inteligencia artificial para determinar el nivel de glucosa a partir de señales PPG.....	31
2.6 Criterios de evaluación de un glucómetro.....	33
2.6.1 Cuadrícula de análisis de errores de Clarke.....	33
2.6.2 Cuadrícula de análisis de errores consensuados de Parkes.....	34
2.6.3 Método de Bland – Altman.....	35

Capítulo 3. Diseño de un medidor de glucosa por espectroscopia NIR a partir de una señal fotopleletismográfica.	37
3.1 Caracterización de glucosa in vitro.	38
3.1.1 Montaje experimental.	38
3.1.2 Análisis espectral de glucosa in vitro.	39
3.2 Desarrollo de un prototipo para la obtención de señales fotopleletismográficas in vivo.	43
3.2.1 Análisis de la longitud de onda de medición.	43
3.2.2 Elección de la zona corporal de medición.	44
3.2.3 Diseño e implementación del detector fotopleletismográfico.	44
3.3 Adquisición de señales PPG.	45
3.4 Método de análisis de los datos fotopleletismográficos.	47
Capítulo 4. Resultados.	49
4.1 Caracterización NIR de glucosa in vitro.	50
4.1.1 Análisis espectral de glucosa en el rango de longitudes de onda 960-1700 nm en función de la concentración.	50
4.1.2 Caracterización espectral para variaciones de temperatura.	54
4.1.3 Análisis espectral de glucosa a temperatura controlada en función de la concentración.	57
4.1.4 Análisis de la potencia óptica medida a través de muestras de glucosa a para $\lambda = 940\text{nm}$	58
4.1.5 Caracterización de la refracción en función de la concentración de glucosa.	59
4.2 Implementación del sistema de medición de glucosa in vivo.	62
4.2.1 Detector Fotopleletismográfico.	62
4.2.2 Obtención de señales fotopleletismográficas.	63
4.2.3 Análisis de señales fotopleletismográficas.	63
4.2.4 Caracterización de variables fisiológicas que afectan la señal fotopleletismográfica.	66
4.3 Análisis de datos. Algoritmo de inteligencia artificial.	70
4.4 Comparación del monitoreo de glucosa con sensores comerciales.	76
4.6 Discusión de la utilidad y limitaciones de la técnica propuesta.	78
Conclusiones.	81
Referencias Bibliográficas.	83
Anexos.	87

Índice de Figuras

Figura 1. Número de personas con diabetes (expresado en millones), entre los años 2000 y 2021.	4
Figura 2. Estimación del número total de adultos con diabetes en 2021.....	5
Figura 3. Niveles de glucosa en sangre.	10
Figura 4. Técnicas de medición de glucosa.....	12
Figura 5: Estructura molecular de la glucosa.....	24
Figura 6. Sistema de detección en transmisión y reflexión.....	28
Figura 7. Absorción de señales PPG	29
Figura 8. Variaciones inducidas por la respiración en la señal PPG	30
Figura 9. Cuadrícula de análisis de errores de Clarke.....	34
Figura 10. Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes.....	35
Figura 11. Ejemplo de una gráfica de Bland y Altman.....	36
Figura 12. Montaje experimental para mediciones de glucosa in vitro a) diagrama y b) fotografía del arreglo, donde 1: corresponde a la fuente de luz, 2: porta cubetas con la muestra, 3: espectrofotómetro, 4: computadora con software <i>OceanView</i>	39
Figura 13. Montaje experimental para mediciones de potencia a) diagrama y b) fotografía del arreglo.....	42
Figura 14. Esquema del detector fotopleletismográfico diseñado.	44
Figura 15. Medición en transmitancia, emisor y detector montados en una carcasa para eliminar ruido a) diagrama, b) fotografía.....	45
Figura 16. Sistema de detección de señales fotopleletismográficas a) diagrama, b) fotografía.	46
Figura 17. Variables fisiológicas medidas con oxímetro comercial Massimo.	47
Figura 18. Espectros de transmisión para mediciones con fuente DH-2000 y espectrofotómetro NIR.	51
Figura 19. Espectros de transmisión para disoluciones de glucosa con CG: 100-2500 mg/dl., a) en todo el rango espectral con $\lambda_s = 960-1700$ nm, y b) en longitudes de onda alrededor de $\lambda = 1159$ nm.....	52
Figura 20. Espectros de absorbancia para disoluciones de glucosa con CG: 100-2500 mg/dl.	52
Figura 21. Mediciones de absorbancia para diferentes concentraciones de glucosa en el rango medio (representado por los puntos), las líneas representan el modelo lineal para cada λ_t	54
Figura 22. Caracterización espectral respecto a variaciones de temperatura para a) SF, y b) disolución de glucosa con CG2 = 100 mg/dl.	55

Figura 23. Modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la temperatura en determinadas λ para: a) disolución de glucosa CG2=100 mg/dl, b) disolución de glucosa CG7=1000 mg/dl, y c) disolución de glucosa CG9=2000 mg/dl.	56
Figura 24. Modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la temperatura para disoluciones de glucosa con diferentes concentraciones.....	56
Figura 25. Análisis de las muestras de glucosa con temperatura controlada a 36 °C, para concentraciones medias entre 100 y 2500 mg/dl). a) Espectros de absorbancia de disoluciones de glucosa, b) modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la concentración a temperatura controlada.....	57
Figura 26. Mediciones de potencia con LED a $\lambda = 940$ nm, se muestran datos medidos y el modelo de ajuste lineal.....	59
Figura 27. Medición del índice de refracción de disoluciones de glucosa a diferente concentración para $\lambda_1 = 589$ nm y $\lambda_2 = 940$ nm.....	60
Figura 28. Señales fotopleletismográficas medidas en el Voluntario 1	63
Figura 29. Análisis de picos de señal PPG para extraer características, como el valor de los picos, del ancho de los picos y el valor pico a pico.	64
Figura 30. Relación entre la glucosa y características de la señal PPG como a) valor máximo (V_m), b) Valor promedio de los picos (V_p), c) ancho de los picos (w), y d) valor pico a pico (V_{pp}).....	65
Figura 31. Modelo de ajuste lineal entre el valor máximo de las señales PPG y los niveles de glucosa para el voluntario 3.....	66
Figura 32. Modelos de ajuste lineal entre variables fisiológicas y características de la señal, a) Fc en función del ancho de los picos, b) Temperatura en función del valor pico a pico y c) índice de perfusión en función de valor pico a pico de la señal.....	67
Figura 33. Variación en el IP bajo, medio y alto, en a) Señal PPG, b) promedio de valores máximos de señales PPG medidas con IP bajo, medio y alto.....	68
Figura 34. Variaciones de respiración baja, media y alta, a) Señales fotopleletismográfica del voluntario número 5, b) promedio de los valores pico de 10 señales medidas a respiración baja, 10 a respiración media y 10 a respiración alta.....	69
Figura 35. Relación de la temperatura de las manos con a) el valor máximo de señales PPG, y b) con el índice de perfusión medido con oxímetro comercial.	70
Figura 36. Funcionamiento de la red neuronal, modelos de ajuste entre los datos estimados y los datos medidos glucómetro comercial (normalizados), para a) datos de entrenamiento, b) datos de validación, c) datos de prueba, y d) todo el conjunto de datos. Los círculos representan los datos y las líneas los modelos de ajuste lineal.	73
Figura 37. Funcionamiento de la red neuronal para entrenamiento, validación y prueba a) Rendimiento de la red, b) histograma de error.	74
Figura 38. Análisis de error mediante el método de Bland-Altman.....	75
Figura 39. Análisis mediante la cuadrícula de error de Clarke.....	76

Figura 40. Glucómetro comercial a) Accu Chek y b) FreeStyle.	77
Figura 41. Datos de glucosa medidos con sensor mínimamente invasivo, respecto a las mediciones con glucómetro invasivo.	77
Figura 42. Análisis de error de glucómetros comerciales mediante a) métodos de análisis de error de Bland Altman y b) el método de análisis de error de Clarke.	78

Índice de Tablas

Tabla 1. Disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones.	40
Tabla 2. Absorbancia de las disoluciones de glucosa para longitudes de onda de trabajo.	53
Tabla 3. Valores de los coeficientes generales del modelo lineal (3) para cada λ_t	54
Tabla 4. Valores de los modelos de ajuste lineal para cambios con temperatura.	57
Tabla 5. Valores de pendiente y coeficiente de ajuste (R^2) para los modelos lineales obtenidos a temperatura controlada para determinadas λ_s	58
Tabla 6. Valores de los coeficientes del modelo lineal (4) para cada λ_t	61

Resumen.

El presente trabajo de tesis de maestría se enfoca en el diseño e implementación de un dispositivo no invasivo de medición de glucosa, utilizando la técnica de espectroscopia de infrarrojo cercano y señales fotopleletismográficas.

En la actualidad la medición de glucosa se sigue realizando por métodos invasivos o mínimamente invasivos, que implican el uso de agujas y pinchazos, lo que resulta incómodo y doloroso para el paciente. Se propone entonces utilizar una técnica no invasiva basada en espectroscopia de infrarrojo cercano que analiza las propiedades de absorción de glucosa en la sangre utilizando luz infrarroja.

Se parte de un análisis de glucosa in vitro, que permite conocer la respuesta espectral en longitudes de onda del infrarrojo cercano, y los diferentes fenómenos físicos que intervienen en la medición óptica. Se analizan los cambios ópticos de la luz transmitida en función de la concentración de glucosa, y los cambios del índice de refracción de las muestras de glucosa a diferentes concentraciones. Además, se analiza la influencia de la temperatura en las mediciones espectrales. Estos resultados in vitro permiten encontrar longitudes de onda óptimas, que resulten de interés para realizar mediciones in vivo posteriormente.

Luego de realizar el análisis in vitro, se procede al diseño de un dispositivo de detección de glucosa in vivo. Se toman señales fotopleletismográficas (PPG) en un grupo de voluntarios en tres momentos diferentes, con el objetivo de obtener una representación de diferentes niveles de glucosa. Las señales PPG se obtienen al incidir luz infrarroja a una longitud de onda de 940 nm a través del dedo. Esta señal detectada brinda información sobre los niveles de glucosa en sangre y diferentes variables fisiológicas. Al mismo tiempo, se miden los niveles de glucosa en sangre con un glucómetro comercial de tiras reactivas basado en reacciones enzimáticas.

Se emplean redes neuronales artificiales para inferir los niveles de glucosa y discriminar la influencia de otras variables fisiológicas como la temperatura, la frecuencia respiratoria y el índice de perfusión, estas se miden con dispositivos comerciales, simultáneamente a la detección de señales PPG con nuestro prototipo. Las redes neuronales se entrenan con un conjunto de datos que en nuestro caso incluyen las características extraídas de las señales

PPG, los valores de diferentes variables fisiológicas y los valores de glucosa que se miden con glucómetro comercial.

El funcionamiento del dispositivo propuesto se evalúa con diferentes métodos de análisis de errores, y se determina que, aunque sus valores se encuentran en algunas ocasiones fuera del rango clínico, de forma general los resultados que se obtienen representan un buen acercamiento a un medidor no invasivo de glucosa, que contribuya a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen diabetes.

Capítulo 1. Introducción.

En el presente capítulo, se realiza una introducción a los aspectos generales sobre la diabetes. Se aborda la incidencia de esta enfermedad en México y el mundo. Se presentan los diferentes tipos de diabetes, y los criterios de diagnósticos que existen, así como los niveles de glucosa y exámenes clínicos que se realizan para determinar la presencia de la enfermedad. Se exponen las técnicas de medición de glucosa, que se pueden clasificar como invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas, las cuales han sido objeto de estudio a lo largo de los años. Se hace énfasis en la medición no invasiva de glucosa mediante espectroscopia de infrarrojo cercano y señales fotopleletismográficas (PPG), que son el objeto de estudio de la presente investigación. Por último, se expone la motivación y los objetivos que se persiguen con la presente investigación, que se enfoca en el diseño y desarrollo de un sistema óptico de medición no invasiva de glucosa.

La diabetes representa una de las mayores crisis de salud a nivel mundial en el siglo XXI, es una de las enfermedades con mayores índices de morbilidad y mortalidad. Ocurre cuando el páncreas ya no puede producir insulina, o cuando el cuerpo no puede hacer una correcta síntesis de ésta, lo que eleva los niveles de glucosa en sangre. Puede desencadenar complicaciones cardiovasculares, ópticas o del sistema nervioso central.

En los pacientes diabéticos el monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa en la sangre es crucial para seguir un tratamiento efectivo y oportuno que reduzca las complicaciones de la enfermedad y la tasa de mortalidad. Sin embargo, el autoanálisis más común de glucometría requiere que la persona diabética extraiga una gota de sangre de la yema del dedo, que luego es analizada mediante reacciones enzimáticas. Este método es incómodo y doloroso para el paciente, sobre todo cuando se tiene que medir el nivel de glucosa varias veces al día, además conlleva riesgo de infección. Surge entonces la necesidad de desarrollar técnicas no invasivas de medición de glucosa, para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad. A pesar de los estudios realizados a lo largo de los años aún hay muy poca disponibilidad comercial de glucómetros no invasivos que estén aprobados para uso clínico. Como alternativa comercial a los glucómetros convencionales existen sensores transdérmicos que se consideran mínimamente invasivos, sin embargo, a pesar de que no llegan a perforar los vasos capilares sí atraviesan las barreras de la piel.

A partir de la experiencia adquirida en el Grupo de Dispositivos Biomédicos del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT-UNAM), se propone un sistema óptico no invasivo de medición de glucosa a partir de espectroscopia de infrarrojo cercano, señales fotopletismográficas y análisis de datos mediante algoritmos de inteligencia artificial, que permitan eliminar la contribución de otras variables fisiológicas presentes en estas señales y que afectan la propia medición de glucosa. Inicialmente se parte de una caracterización de muestras de glucosa in vitro, para luego pasar a las mediciones in vivo y al prototipo final de medición. Este proyecto de investigación constituye una alternativa tecnológica respecto a los métodos convencionales invasivos o mínimamente invasivos que se comercializan en la actualidad.

1.1 Incidencia de diabetes en el mundo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la glucosa elevada es el tercer factor de riesgo de mortalidad prematura, después de la presión arterial alta y el tabaquismo [1]. La incidencia de diabetes en el mundo ha tenido un incremento alarmante, el número de casos nuevos se ha triplicado en los últimos 20 años (Figura 1).

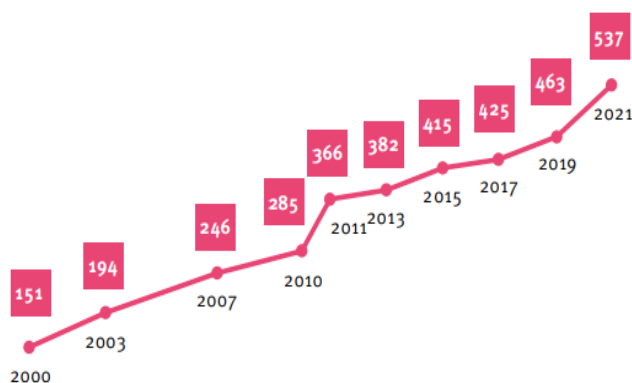


Figura 1. Número de personas con diabetes (expresado en millones), entre los años 2000 y 2021 [1].

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (FID), en 2021, 537 millones de adultos (entre 20 y 70 años) en el mundo padecían algún tipo de diabetes (el 10,5% de la población mundial en este grupo de edad), y 6.7 millones murieron debido a complicaciones derivadas de la misma. Además, se prevé que 643 millones de adultos vivirán con diabetes para 2030, y 783 millones para 2045. Un problema potencial en el mundo respecto a este padecimiento es el número elevado de personas que padecen diabetes pero que no han

sido diagnosticadas, en muchos de los casos el diagnóstico ocurre cuando ya están presentes algunas de las complicaciones derivadas de la enfermedad. Se estima que 240 millones de personas viven con diabetes no diagnosticada en todo el mundo, y el 90 % de estos viven en países de ingresos medios y bajos. La distribución geográfica de los países con mayor número de adultos (entre 20 y 70 años) con diabetes se muestra en la Figura 2. Destacan China, India, Paquistán y Estados Unidos, como los países con mayor incidencia de esta enfermedad, cada uno con más de 20 millones de adultos diagnosticados con diabetes [1].

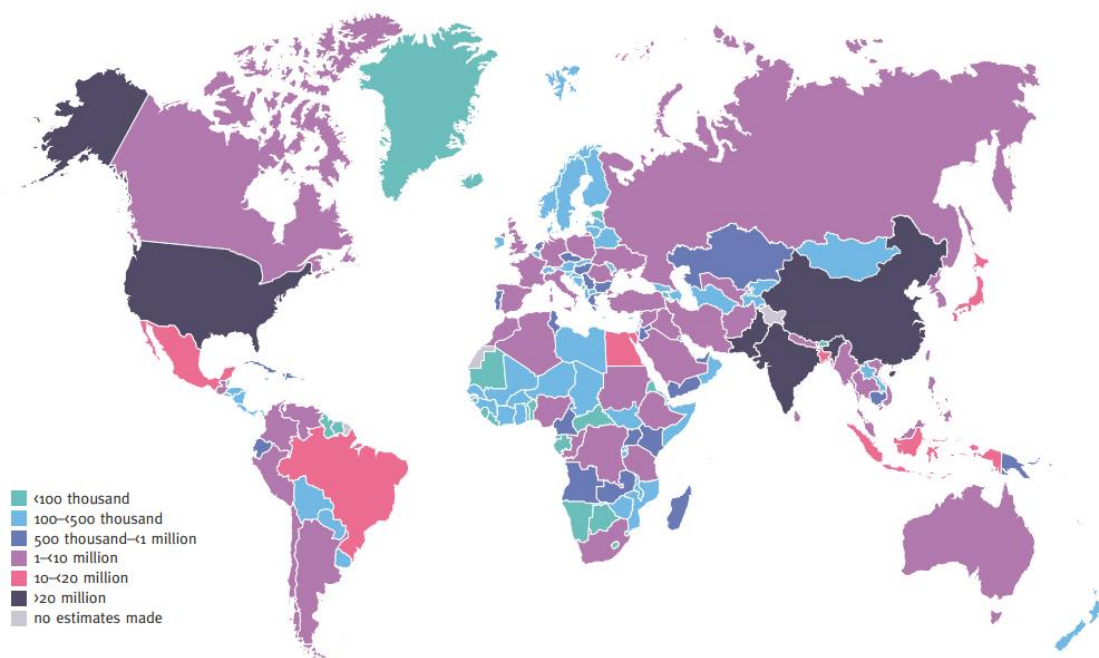


Figura 2. Estimación del número total de adultos con diabetes en 2021 [1].

Según la FID, México ocupa el séptimo lugar en el mundo de los países con mayor número de adultos con diabetes en 2021 (Anexo A), con un total de 14.1 millones de personas diabéticas. Se estima que para 2045 esa cifra ascienda a 21.2 millones de personas. Otro factor relevante en México es el número de personas no diagnosticadas, cuya cifra, según investigación realizada por la FID, asciende a 6.7 millones de personas [1].

Debido a las cifras alarmantes sobre esta enfermedad y su proyección a futuro nada favorable, tanto en México como en el mundo, surge la necesidad eminente de desarrollar mecanismos que contribuyan a detectar la diabetes de manera temprana e iniciar acciones para prevenir complicaciones.

Se cree que un estilo de vida con alto consumo de calorías y alimentos procesados, escasa actividad física y factores hereditarios son las causas principales de la enfermedad [2]. La diabetes está asociada con un nivel de azúcar más alto que el normal en la sangre, y puede provocar enfermedades severas e incluso la muerte.

Un monitoreo preciso y frecuente de glucosa en la sangre permite ajustar la dosis y la frecuencia de la insulina, modificar la nutrición y la ingesta de alimentos para controlar los niveles de glucosa. Actuar a tiempo con el tratamiento permite retardar las complicaciones provocadas por el desarrollo de la enfermedad [3], y mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

1.2 Diabetes.

La diabetes mellitus, es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas pierde la capacidad de sintetizar insulina, o cuando el cuerpo es incapaz de asimilarla correctamente. La insulina es la principal hormona responsable de la regulación de la glucosa en el cuerpo humano, permite la entrada de ésta en todas las células del organismo para su transformación en energía [3]. La insulina también es esencial para el metabolismo de las proteínas y las grasas. La falta de insulina, o la incapacidad de las células para responder a ella, conduce a niveles elevados de glucosa en sangre, denominado hiperglucemia, que es el indicador clínico principal de la diabetes.

Un déficit de insulina, o un exceso de esta, si no se controla, a largo plazo, puede causar daño a muchos de los órganos del cuerpo, lo que lleva a complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como enfermedades cardiovasculares, daño a los nervios (neuropatía), daño renal (nefropatía), amputación de miembros inferiores y enfermedades oculares (que afectan principalmente a la retina) que provocan pérdida de visión e incluso ceguera. Sin embargo, si se logra un control adecuado de la diabetes, estas complicaciones graves pueden retrasarse o prevenirse por completo [1].

La diabetes es una enfermedad de gran relevancia a nivel mundial, que afecta a millones de personas y se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en México y el mundo. La detección temprana de la enfermedad juega un papel importante en el control de esta, y puede evitar varias de las complicaciones asociadas. Es fundamental que se promuevan estilos de vida saludables, mejoras en el acceso a la atención médica, y

sistemas de monitoreo que sean accesibles a toda la población, de manera que los pacientes puedan realizar un seguimiento efectivo de su enfermedad.

1.2.1 Diabetes tipo 1.

La diabetes tipo 1 es causada por el propio sistema inmunológico que ataca y destruye las células beta del páncreas que son las encargadas de producir la insulina necesaria para la síntesis de glucosa [1]. Debido a esto, el cuerpo no produce insulina o la cantidad es insuficiente. La insulina es una hormona necesaria para regular los niveles de glucosa en sangre y permitir que las células del cuerpo utilicen la glucosa como fuente de energía. Este tipo de diabetes no se puede prevenir y no se conocen las causas precisas de su surgimiento, pero existen diferentes factores de riesgo que pueden favorecer su desarrollo. La combinación de determinada sensibilidad genética, y desencadenantes ambientales, como una infección vírica, algunas toxinas, y factores alimenticios, pueden propiciar esta reacción autoinmune [4]. Este tipo de diabetes es más frecuente en la infancia y la adolescencia, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. Los principales síntomas que provoca son pérdida de peso, sed excesiva, orina frecuente, pérdida de energía o fatiga y visión borrosa [1].

Debido a que el cuerpo no puede producir de forma natural la insulina que requiere, las personas que sufren esta afección deben recibir inyecciones de esta hormona para mantener sus niveles de glucosa en sangre en un rango adecuado para la salud.

Con un monitoreo constante, un tratamiento efectivo, actividad física y una dieta saludable estos pacientes pueden llevar mejor calidad de vida y retrasar o prevenir muchas complicaciones derivadas de la enfermedad. Sin embargo, para la mayoría de los niños y adolescentes, que son a los que principalmente afecta este tipo de diabetes, es difícil lograr este plan de autocontrol, por lo que en muchas ocasiones se presentan complicaciones de la enfermedad como la cetoacidosis diabética, crecimiento deficiente, o la aparición temprana de complicaciones circulatorias [1].

Este tipo de diabetes, como se mencionó anteriormente, requiere de un tratamiento y monitoreo constante de los niveles de glucosa. Sin embargo, en muchos países, sobre todo en aquellos de bajos recursos, los pacientes tienen acceso limitado a la insulina y las herramientas de autocuidado, lo que afecta considerablemente su calidad de vida.

1.2.2 Diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 2 ocurre cuando una persona presenta resistencia a la insulina y no puede utilizarla adecuadamente para la síntesis de glucosa, lo que provoca hiperglucemia debido a la incapacidad de las células del organismo de responder de forma correcta a la insulina. Este tipo de diabetes representa más del 90 % de todos los casos de diabetes [1]. Su origen puede deberse a factores genéticos y estilos de vida poco saludables. En la mayoría de los casos la padecen personas mayores, pero debido al incremento de factores como la obesidad, sedentarismo y mala alimentación ha aumentado el número de personas jóvenes con esta enfermedad.

Este tipo de diabetes no presenta síntomas tan evidentes como la de tipo 1, y en muchos casos ocurre una detección tardía de la enfermedad cuando ya estén presentes otras complicaciones como la retinopatía o úlceras del pie diabético [4]. Tiene como limitante que no se puede controlar con insulina, por lo que generalmente el tratamiento se basa en mantener un estilo de vida saludable, dieta sana, y actividad física frecuente. En los casos que sea necesario se realiza tratamiento con medicamentos orales que ayudan a mantener estables los niveles de glucosa. El monitoreo regular de los niveles de glucosa se vuelve crucial, acompañado del control de otros factores de riesgo, como la presión arterial y los niveles de colesterol, que permiten prevenir complicaciones a largo plazo.

Según la FID, investigaciones realizadas muestran que la diabetes tipo 2 se puede prevenir o retrasar manteniendo estos estilos de vida saludables [1]. Sin embargo, la incidencia de este tipo de diabetes ha ido aumentando en todo el mundo, relacionado con la tendencia a desarrollar estilos de vida sedentarios, con alto consumo de alimentos poco saludables.

1.2.3 Diabetes gestacional.

La diabetes gestacional, puede ocurrir durante cualquier período del embarazo y debe desaparecer después del parto. Este tipo de diabetes se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre que aumentan el riesgo de complicaciones en el embarazo y el parto, que pueden afectar a la madre y al bebé [3].

Durante el embarazo se producen hormonas que pueden dificultar la acción de la insulina. Esto puede resultar en niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia). El cuerpo

de la madre puede tener dificultades para generar suficiente insulina adicional, lo que provoca la diabetes gestacional.

En muchas ocasiones los síntomas pueden ser difíciles de distinguir de los síntomas normales del embarazo por lo que es recomendable que todas las embarazadas, durante las semanas 24 y 28 del embarazo se realicen un examen de detección de diabetes [1]. Según estudios realizados, entre el 75 y el 90% de los casos de hiperglucemia en el embarazo se deben a diabetes gestacional [4].

Existen diferentes factores de riesgo para que las embarazadas desarrollen diabetes gestacional, estos incluyen edad avanzada, obesidad, aumento de peso excesivo durante el embarazo, antecedentes familiares de diabetes, síndrome de ovario poliquístico, y tabaquismo habitual [1].

Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes en embarazos posteriores. También aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 en el futuro tanto para la madre como para el bebé [1]. Para prevenir las complicaciones de la enfermedad se hace necesario un buen control de glucosa en sangre durante el embarazo y mantener estilos de vida sanos.

1.3 Diagnóstico.

Existen diferentes criterios de diagnóstico propuestos por la FID y la OMS, para determinar si una persona padece diabetes. De igual forma, hay varios análisis clínicos que se pueden utilizar para realizar dicho diagnóstico. Resulta de interés definir el tipo de diabetes que se presenta para comenzar un tratamiento y cuidados que sean efectivos. Es de gran importancia una detección temprana de la enfermedad, para evitar complicaciones asociadas a ésta.

1.3.1 Criterios de diagnóstico de diabetes.

Los niveles de glucosa en la sangre se pueden dividir en diferentes categorías (Figura 3). Éstas son de utilidad para diagnosticar la enfermedad y para evaluar la condición de un paciente.

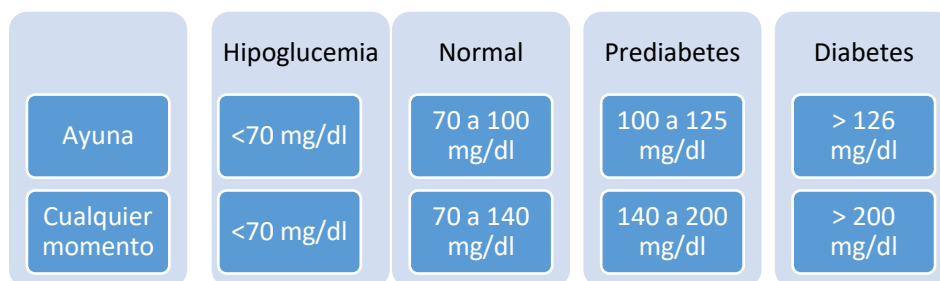


Figura 3. Niveles de glucosa en sangre [1].

Una persona se considera como diabética cuando cumple con alguno de los tres criterios de diagnóstico siguientes [1]:

- Nivel de glucosa en plasma en ayuno mayor a 126 mg/dl, definiendo el ayuno como no ingerir calorías durante al menos 8 horas (Glucosa plasmática en ayunas).
- Nivel de glucosa en plasma mayor a 200 mg/dl a cualquier hora del día independientemente de la hora del último alimento (Glucosa plasmática aleatoria).
- Nivel de glucosa en plasma mayor a 200 mg/dl a las dos horas de haber ingerido 75 g de glucosa disuelta en agua (Prueba de tolerancia a la glucosa).

1.3.2 Exámenes clínicos para diagnosticar diabetes.

Para determinar si un paciente padece diabetes se pueden realizar diferentes exámenes clínicos [1] que tienen en cuenta los criterios de diagnóstico vistos en la sección anterior 1.3.1, entre los que destacan:

- Glucosa plasmática en ayunas
- Prueba de tolerancia a la glucosa
- Examen de hemoglobina glucosilada (HbA1c).

La forma más simple y rápida para diagnosticar diabetes es la **prueba de glucosa plasmática en ayunas**. Se toma una muestra de sangre luego de haber transcurrido un período entre 8 y 12 horas sin haber ingerido alimentos, ni bebido nada, excepto agua, donde se espera que los niveles de glucosa sean bajos. Si el paciente presenta valores de glucosa en sangre mayor a 126 mg/dl en dos pruebas separadas se considera que presenta diabetes [1] [3].

La **prueba de tolerancia a la glucosa** es otro de los exámenes que se realiza habitualmente si una persona presenta sospecha de diabetes. Es un estudio que se realiza

para evaluar como el cuerpo procesa y metaboliza la glucosa. En esta prueba, se ingieren 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua. Se toman muestras de sangre en diferentes momentos, generalmente en ayunas, y luego a intervalos regulares, a los 30 minutos, una hora, y dos horas después de consumir la solución de glucosa. Al medir los niveles de glucosa en plasma se puede evaluar como el organismo maneja la glucosa, y como responde a la insulina, que es la encargada de regular los niveles de glucosa. Para diagnosticar la enfermedad, si a las dos horas presenta valores por encima de 140 mg/dl se considera prediabetes y por encima de 200 mg/dl se considera diabetes [3].

El tercer examen que suele realizarse para diagnosticar diabetes es la **prueba de hemoglobina glucosilada (HbA1c)**. Es indicativo de los niveles de glucosa promedio que ha tenido el paciente en los últimos dos o tres meses. A diferencia de otras pruebas que solo miden los niveles de glucosa en un momento determinado, este examen brinda una visión más amplia de los niveles de glucosa en un tiempo prolongado, y no se ve afectado por fluctuaciones diarias de glucosa. La glucosa en la sangre cuando presenta niveles elevados se adhiere a la hemoglobina y forma una molécula llamada hemoglobina glucosilada (HbA1c). Al aumentar los niveles de glucosa en la sangre, más hemoglobina se cubrirá con glucosa. Una prueba de HbA1c mide el porcentaje de los glóbulos rojos que tienen hemoglobina cubierta de glucosa. Valores entre 5.7 % y 6.4 % son indicativos de prediabetes, y valores por encima de 6.5 % ya se considera diabetes [1]. Este método no reemplaza la monitorización diaria de glucosa en sangre mediante otros métodos, pero proporciona un control glucémico a largo plazo y puede ser utilizado para diagnosticar la enfermedad o para ajustar el tratamiento a personas con diabetes.

1.4 Métodos de medición de glucosa.

Un equilibrio adecuado de glucosa en la sangre es fundamental para el funcionamiento correcto del organismo. Un nivel elevado de glucosa (hiperglucemia) puede causar daños en órganos, afectar el sistema circulatorio y nervioso, además de otras enfermedades asociadas. Un nivel demasiado bajo de glucosa (hipoglucemia) puede provocar fatiga, desmayos e incluso ser peligroso para la vida. La medición regular de glucosa es esencial para ajustar el tratamiento y mantener los niveles de glucosa dentro de un rango aceptable y prevenir complicaciones. También ayuda a tomar decisiones respecto a cambios en la alimentación y estilo de vida en general.

Mantener los niveles de glucosa en sangre en el rango adecuado resulta de vital importancia para paciente diabéticos. Se hace necesario contar con sistemas de medición que permitan monitorear estos niveles, para actuar en tiempo y evitar complicaciones derivadas de la enfermedad.

A lo largo de los años, disimiles investigaciones se han centrado en desarrollar diferentes métodos para medir los niveles de glucosa de forma simple y precisa. Estas técnicas de medición se pueden agrupar en tres categorías fundamentales: invasivas, mínimamente invasiva y no invasivas (Figura 4).

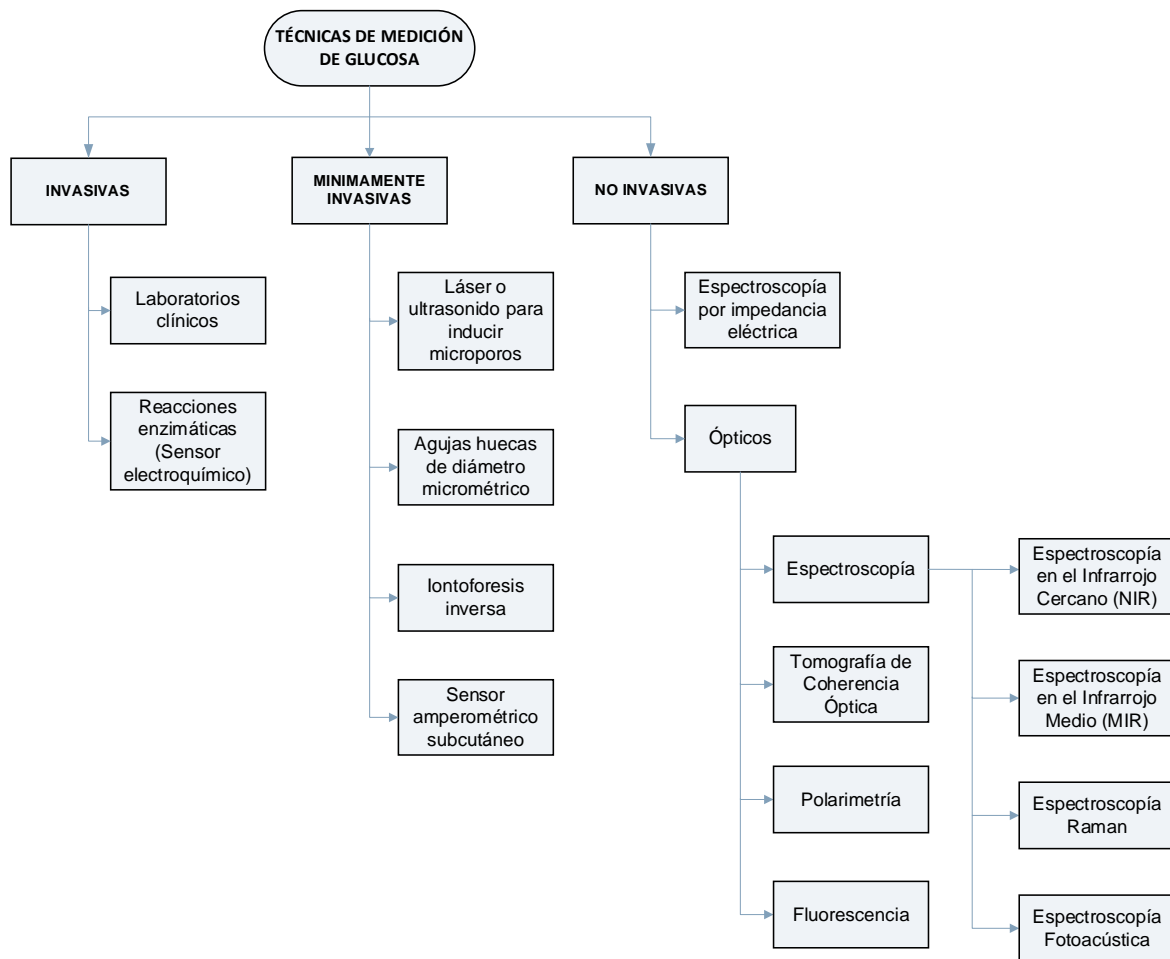


Figura 4. Técnicas de medición de glucosa.

1.4.1 Métodos invasivos.

La medición de glucosa en laboratorios clínicos constituye el patrón de referencia *gold standard*, para todos los dispositivos comerciales. Consiste en extraer una muestra de sangre venosa y analizar la concentración de glucosa disuelta en plasma. Esta técnica

proporciona resultados altamente precisos y se utiliza como referencia para evaluar el desempeño de otros medidores de glucosa. Es un método sumamente invasivo y molesto para el paciente.

La medición de glucosa en sangre venosa se utiliza por lo general en casos específicos, como el diagnóstico de diabetes o un control glucémico. En un paciente diabético, para el monitoreo diario de los niveles de glucosa se utilizan mediciones en sangre capilar que son ligeramente menos invasivas. Esta medición tiene la ventaja de que se puede realizar desde la casa, es rápida y generalmente da información fiable de los niveles de glucosa.

Los dispositivos portátiles de medición de la glucosa en sangre capilar han sido una parte importante en el autocontrol de la diabetes durante los últimos 20 años. Estos glucómetros se basan en reacciones enzimáticas para la detección de glucosa. Se utiliza glucosa oxidasa, una enzima que cataliza la reacción de oxidación de la glucosa en sangre, utilizando el oxígeno que está en el ambiente. Se produce ácido glucónico y peróxido de hidrógeno como productos finales de esta reacción. La cantidad de peróxido de hidrógeno detectada es proporcional a los niveles de glucosa en sangre. Esta detección se puede realizar por dos métodos: electroquímico o colorimétrico. El método electroquímico es el más utilizado, y se basa en que el peróxido de hidrogeno reacciona con otra enzima y genera una corriente eléctrica detectable. En el método colorimétrico el peróxido de hidrógeno reacciona con una sustancia química y genera un cambio de coloración que es detectado ópticamente [5].

Los glucómetros comerciales requieren de una muestra de sangre que se coloca sobre una tira reactiva en la que ocurren reacciones enzimáticas a partir de las cuales se hace la medición de glucosa [3] [6]. A pesar de que estos dispositivos tienen una amplia aceptación en el ámbito clínico y comercial, presentan ciertas desventajas entre las que se pueden mencionar que el método de medición es invasivo y doloroso, con riesgo de infección y que no permiten hacer mediciones continuas en el tiempo.

1.4.2 Métodos mínimamente invasivos.

Como alternativa tecnológica a los glucómetros convencionales existen sensores transdérmicos que miden la glucosa de forma continua y que se consideran mínimamente invasivos porque no requieren que la persona se realice una punción y se extraiga sangre.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, sí utilizan una pequeña aguja que atraviesa las barreras de la piel.

Los sensores mínimamente invasivos se basan en la medición de glucosa en el fluido intersticial, que es el líquido que se encuentra entre las células en los tejidos del cuerpo. Podemos encontrar aquellos en los cuales se utiliza luz láser o ultrasonido para crear un arreglo de agujeros microscópicos en la piel, por donde fluye el líquido intersticial hacia un sensor enzimático puesto en contacto con la piel. Otro ejemplo de dispositivos mínimamente invasivos son los sensores basados en iontoforesis inversa, donde se aplica una corriente eléctrica de baja intensidad por un tiempo determinado. La glucosa fluye a través de los poros de la piel y se pueda medir con sensor enzimático en la superficie de la piel [7] [8].

En la medición no invasiva de glucosa la alternativa tecnológica más avanzada y utilizada es el sensor amperométrico subcutáneo, que se inserta en la piel, y permite el monitoreo continuo durante 7 o 14 días [6] [9]. Un ejemplo de estos dispositivos son el MiniMed CGMS (Sistema de Monitoreo Continuo de Glucosa) de Medtronic, y el FreeStyle de Abbott Laboratories [10]. Este último es de los más utilizados en la actualidad y según los reportes del fabricante mide con error relativamente pequeño respecto al estándar de medición.

En el caso particular del sensor FreeStyle Libre, cuenta con un filamento fino y flexible de una longitud de 5 mm, que se inserta en la piel y permanece operativo durante 14 días. Este sensor cuenta con comunicación NFC hacia un lector o un móvil, que permite almacenar de forma rápida los valores de medición de glucosa y realizar un monitoreo continuo de estos niveles en paciente diabéticos, lo que permite analizar tendencias y patrones de glucosa [11].

Los sensores amperométricos utilizan una aguja subcutánea por donde fluye la glucosa desde el líquido intersticial. Utilizan electrodos con enzimas que catalizan la reacción redox de la glucosa, en la que se donan y se reciben electrones. Este movimiento de electrones se puede utilizar para producir una corriente que se puede medir, y que depende de la concentración de glucosa existente [11].

Estos sensores se consideran mínimamente invasivos porque atraviesan la barrera de la piel, pero no los vasos capilares, de esta forma se reduce la herida y se tiene un sanado más rápido [7]. Tienen como limitante que hay que estar cambiándolos en un período corto

tiempo y que son de un costo elevado, al que no puede acceder la mayoría de los pacientes diabéticos. En la literatura se han reportado algunas diferencias entre las mediciones de glucosa en fluido intersticial y las mediciones en sangre, los picos de glucosa en el fluido intersticial generalmente suceden después de que se hayan presentado en la sangre, lo que puede provocar resultados erróneos de medición [6] [12].

1.4.3 Métodos no invasivos.

No existen sensores comerciales no invasivos de glucosa que alcancen los niveles de precisión y exactitud clínica, sin embargo, es un campo que ha sido ampliamente investigado en las últimas décadas. Existe la necesidad imperante de ofrecer a los pacientes diabéticos una forma más cómoda de monitorear sus niveles de glucosa en sangre. La medición no invasiva evita realizar punciones frecuentes que conllevan riesgos de infección, dolor e incomodidad, asociados a los métodos tradicionales de medición de glucosa. Se han realizado avances en esta área y se han desarrollado técnicas prometedoras para lograr la medición no invasiva de glucosa que contribuya al bienestar de las personas con diabetes.

Algunos autores consideran como no invasivos los sistemas de medición de glucosa basados en espectroscopía por impedancia eléctrica. Se colocan dos electrodos externos en el antebrazo del paciente, se aplica una corriente eléctrica de baja intensidad y se mide la impedancia eléctrica en el tejido. Los cambios detectados en la bioimpedancia están relacionados con los cambios en la concentración de glucosa, dada su capacidad de conducir la corriente eléctrica [13]. A analizar la impedancia a diferentes frecuencias es posible inferir la concentración de glucosa. Tienen como limitante que los factores externos y fisiológicos pueden afectar la medición, tales como la temperatura corporal y posicionamiento del sensor [7]. Es una técnica de medición que aún se encuentra en etapa de investigación y desarrollo, debe continuar perfeccionándose hasta alcanzar los niveles de precisión aceptables.

En la clasificación de los dispositivos de medición de glucosa no invasivos podemos encontrar diferentes sistemas de medición ópticos. Estos sensores se basan en la interacción de la luz con diferentes componentes presentes en el tejido, particularmente con las moléculas de glucosa. Representan una alternativa prometedora, respecto a los medidores convencionales de glucosa y pueden ofrecer un monitoreo continuo de estos valores.

Una técnica ampliamente estudiada en la medición no invasiva de glucosa es la espectroscopía, que puede ser en el infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés), o en el infrarrojo medio (MIR, por sus siglas en inglés). Se basa en las propiedades de absorción, reflexión o esparcimiento de la luz al interactuar con las moléculas de glucosa. Se pueden inferir los niveles de glucosa en sangre utilizando algoritmos y calibraciones específicas, teniendo en cuenta que la glucosa tiene una huella espectral única en longitudes de onda del infrarrojo.

La absorción de glucosa en regiones del infrarrojo cercano y del infrarrojo medio está relacionada con las vibraciones moleculares específicas de sus enlaces químicos, por ejemplo, de los enlaces de carbono-hidrógeno (C-H), oxígeno-hidrogeno (O-H), y carbono-oxígeno (C-O) presentes en la molécula de glucosa [5].

Se debe considerar la influencia de otros componentes presentes en los tejidos biológicos que pueden interferir en la medición precisa de los niveles de glucosa, por lo que se necesita realizar una correcta calibración y validación del sistema de medición.

La espectroscopía en el Infrarrojo Medio (MIR) se basa en la emisión de luz en cierto intervalo dentro este rango de longitudes de onda (de 2.5 a 10 μm), se hace incidir en determinada zona corporal y se analiza su interacción con las moléculas de glucosa. Ocurren cambios en la absorción de la luz en longitudes de onda específicas que se relacionan con la glucosa [5]. Estos cambios de absorción se utilizan para estimar la concentración de glucosa. Resulta especialmente atractiva la región de 2.5 a 5 μm que se encuentra en un valle entre dos regiones de fuerte absorción debido al agua. La glucosa contiene picos específicos de absorción en el rango MIR, pero la instrumentación requerida en esta región es más cara que la utilizada para longitudes de onda más cortas, y existe una fuerte dependencia del contenido de agua en el tejido [14].

Otra técnica de medición no invasiva es la Espectroscopía Raman, donde la emisión de luz esparcida está influenciada por vibraciones moleculares que dependen de la concentración de estas moléculas [15]. Los niveles de glucosa en sangre se puedan inferir a partir de sus vibraciones moleculares mediante esta técnica de espectroscopia Raman [5]. Este sistema de medición proporciona picos de absorción de glucosa bien definidos, y la utilización de láseres en esta región se encuentra a un relativo bajo costo. Sus limitantes se relacionan con la inestabilidad del láser y los tiempos largos de adquisición espectral, así como el

traslape debido a interferencia de otros compuestos [7]. Las muestras biológicas presentan una variedad de componentes, como lípidos, proteínas, grasa y agua, que pueden interferir en los espectros Raman de la glucosa y afectar la precisión de las mediciones. Se hace necesario realizar calibraciones específicas para cada medición, la variabilidad en las propiedades de la piel y la composición de los tejidos limita la obtención de calibraciones precisas y generalizables.

También existen técnicas de medición de glucosa basadas en espectroscopía Fotoacústica, donde se hace incidir un láser pulsado en el tejido. La radiación absorbida por la muestra provoca una expansión térmica que genera ondas acústicas que pueden detectarse y es proporcional a la concentración de glucosa [5]. Tiene como limitante que es sensible a variables como la temperatura y la presión aplicada [7].

Algunos autores emplean la técnica de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés) para la medición de glucosa [6]. Utiliza luz infrarroja para obtener imágenes de alta resolución de los tejidos. Se pueden inferir los niveles de glucosa a partir de analizar los cambios en la intensidad de la luz reflejada [5]. Tiene como limitante que sus resultados se pueden ver afectados por la presencia de otros componentes y por movimientos del paciente.

La polarimetría es una alternativa de medición no invasiva, se basa en que la luz rota su plano de polarización un determinado ángulo, relacionado con la concentración de solutos ópticamente activos [5]. La glucosa tiene la capacidad de modificar el estado de polarización de la luz, por lo que, al analizar los cambios de polarización se pueden inferir los niveles de glucosa [7]. Sin embargo, se ve afectada por otros componentes, y por la variabilidad de la respuesta de la glucosa a la polarización de la luz. Requiere de calibraciones precisas y complejas.

La fluorescencia es otra de las técnicas ópticas que se abordan en la literatura para la medición de glucosa. Se basa en la capacidad que tiene la glucosa de generar fluorescencia. Absorbe luz en determinada longitud de onda y emite luz en otro rango espectral [5]. Esta técnica tiene como limitante que la pigmentación de la piel, enrojecimiento y grosor de la epidermis puede inducir mediciones erróneas [15].

En este epígrafe se abordaron diferentes técnicas de medición no invasivas de glucosa en las que se han centrado las investigaciones en los últimos años. Buscan lograr un dispositivo no invasivo con la precisión necesaria, sin embargo, aún continúa siendo un reto, y todas las técnicas permanecen en etapas de investigación y desarrollo. De las técnicas abordadas la espectroscopia de infrarrojo resalta como una de las técnicas no invasivas más prometedoras en la actualidad.

1.4.4 Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR).

Una de las técnicas de medición de glucosa más investigadas en los últimos años es la espectroscopía NIR. La concentración de glucosa puede estimarse midiendo las variaciones de intensidad de la luz que se transmite o se refleja por el tejido a determinadas longitudes de onda [15]. Una característica atractiva de esta región es que la transmisión a través del tejido es buena, los detectores y fuentes son comunes, y de bajo costo [7].

La identificación de longitudes de onda (λ s) óptimas para la detección y cuantificación de glucosa es aspecto ampliamente estudiado en la espectroscopia NIR. Esta selección requiere de análisis particulares, calibraciones específicas, y puede variar dependiendo de las condiciones experimentales.

Varios autores han propuesto la detección de glucosa en una región que aprovecha parte de la denominada "ventana terapéutica" (de 700 a 1300 nm), es decir donde la mayor parte del tejido tiene una absorción débil y permite una penetración significativa de la luz [2], ya que en λ s menores existe absorción por parte de los constituyentes de la piel y la sangre, y a mayores λ s predomina la absorción del agua [7].

La glucosa tiene menos absorción a 940 nm en comparación con otras regiones espectrales, pero debido a la atenuación mínima de la señal óptica por otros constituyentes como el agua, se puede lograr una mayor profundidad de penetración en esta longitud de onda [14].

Algunos autores prefieren la λ de 1450 nm donde la absorción es mayor en comparación con 940 nm. Otros utilizan la λ de 1550 nm con una buena relación señal a ruido y precisión [16]. Una alternativa de medición prometedora es el desarrollo de un sistema multilongitud de onda, como es el caso de A. Yaacob [17] que encontró que la combinación de técnicas de medición espectroscópica, con tres longitudes de onda diferentes, mejoró el error

cuadrático medio y redujo el error porcentual en comparación con los resultados de las individuales.

1.4.5 Fotopleletismografía para medición de glucosa.

Las señales fotopleletismográficas, en la práctica médica, son utilizadas, para evaluar síntomas clínicos asociados a variables fisiológicas como la frecuencia cardiaca, presión arterial, la saturación parcial de oxígeno, frecuencia respiratoria, índice de perfusión, y la glucosa. La forma de esta señal se distorsiona con facilidad por variaciones provenientes de cualquiera de estas variables fisiológicas, así como por diversas situaciones como los movimientos mecánicos bruscos o las características del dedo de la persona que se mide, como el grosor o la coloración de la piel [18] [19].

El uso de técnicas ópticas de fotopleletismografía en el infrarrojo cercano, para la medición no invasiva de glucosa, comprende varios retos. Las bandas de absorción de la glucosa en esta región son particularmente débiles [7]. Las interferencias causadas por los componentes del tejido (como el agua, las proteínas, las grasas), y otras variables fisiológicas (como la frecuencia respiratoria o el índice de perfusión), dificultan la adquisición de datos con una reducción de la relación señal a ruido. Resulta difícil asegurar una precisión en la predicción de glucosa que sea suficiente para aplicaciones clínicas. En la mayoría de los casos, para resolver esta problemática, suelen necesitarse técnicas complejas de procesamiento de datos o algoritmos de inteligencia artificial para discriminar el valor de la glucosa a partir de la información contenida en la señal fotopleletismográfica.

La medición no invasiva de glucosa es un tema sobre el que existen disímiles los artículos publicados. En similitud con nuestra investigación encontramos algunos trabajos recientes, como es el caso del artículo publicado en 2022 por E. Susana et al. [20]. En este caso miden glucosa no invasiva a partir de señales PPG, utilizando luz infrarroja y un algoritmo de aprendizaje automático que combina diferentes métodos, recopilan 400 señales PPG y las utilizan para entrenar su sistema.

El método propuesto por Kalamatianos et al. en [21], utiliza la espectroscopia NIR y redes neuronales artificiales para cuantificar concentraciones de glucosa, y de otros componentes presentes en el organismo. Plantean que al combinar la espectroscopia NIR con técnicas

avanzadas de procesamiento de señales se puede obtener información precisa de determinado componente fisiológico.

Algunas investigaciones recientes comienzan a analizar la influencia de variables fisiológicas en la señal pletismográfica para discriminar los valores de glucosa en sangre de forma más precisa, como es el caso de Arfan Ahmed, et al. en [22] que utilizan técnicas basadas en inteligencia artificial (IA) para estimar los valores de glucosa en sangre utilizando datos recopilados por dispositivos portátiles. Analizan diferentes parámetros, como el estado diabético (diabético o no diabético), frecuencia cardíaca, nivel de oxígeno en sangre (SpO₂), presión arterial diastólica, presión arterial sistólica, temperatura corporal, sudoración y escalofríos para 13 participantes. Logran estimar con alta precisión la relación entre los niveles de glucosa y las características de los dispositivos portátiles. Utilizan una combinación de modelos de inteligencia artificial para validar el rendimiento de la estimación del nivel de glucosa. Su estudio tiene como limitante el número reducido de participantes con los que se realizó el estudio.

S. Gupta, et al. en [23] predice el valor real de glucosa en sangre, a partir de características discriminatorias extraídas de la señal de PPG, y de variables extraídas de la misma señal, como la frecuencia cardíaca, y la saturación parcial de oxígeno. Sus resultados muestran que el algoritmo y el sistema que proponen pueden predecir el nivel de glucosa en sangre con un nivel de precisión alto.

Las investigaciones actuales en el campo de la medición no invasiva de glucosa son prometedoras, muestran que, al vincular técnicas de espectroscopia de infrarrojo cercano, con señales PPG y métodos de inteligencia artificial, se pueden desarrollar dispositivos con buena eficacia y especificidad.

Para la medición del nivel de glucosa por métodos ópticos se requiere de una buena precisión de los instrumentos, un alto rechazo a interferencias y ruido producido por condiciones ambientales (tales como temperatura o luz ambiental), y por componentes del organismo con propiedades ópticas similares a las de la glucosa [12]. Se deben comprender los orígenes de las perturbaciones en las señales medidas para eliminarse mediante el procesamiento de datos, o mediante el control de las condiciones de medición.

1.5 Norma ISO 15197:2015.

Los dispositivos comerciales de medición de glucosa se deben regir por la Norma ISO 15197:2015, que tuvo su última revisión recientemente en junio de 2023. Esta norma internacional reúne los requisitos de precisión y confiabilidad que deben cumplir los sistemas de monitorización de la glucosa en sangre para el autocontrol de la diabetes. Plantea dos criterios para considerar la precisión de un sistema de medición de glucosa como adecuada.

El primer criterio plantea que el 95% de los valores de glucosa medidos deben estar comprendidos dentro de un intervalo de error de ± 15 mg/dL respecto a las mediciones de referencia, para concentraciones de glucosa en sangre inferiores a 100 mg/dL. En el caso de concentraciones iguales o superiores a 100 mg/dL, el margen de error aceptable es porcentual y se establece en $\pm 15\%$ [24].

El segundo criterio plantea que el 99% de los valores de glucosa deben estar comprendidos dentro de las zonas A y B de la cuadrícula errores consensuados (CEG, por sus siglas en inglés) [24]. La CEG se divide en 5 zonas (A-E) según el riesgo estimado para el paciente si un resultado falla. En la zona A las mediciones del dispositivo se consideran clínicamente precisas. En la zona B existen pequeñas discrepancias entre las mediciones de referencia y las mediciones del dispositivo que se analiza, pero se consideran clínicamente aceptables. En la zona C comienzan a aumentar las diferentes entre las mediciones, hasta llegar a considerarse mediciones clínicamente peligrosas en la zona E, donde hay riesgo para la seguridad del paciente [25].

La reciente revisión de la norma también plantea que existen magnitudes que pueden influir en las mediciones de glucosa y afectar al funcionamiento del sistema de monitorización de la glucosa. Estas van desde el colesterol, los triglicéridos o la hemoglobina hasta fármacos como el ibuprofeno, el paracetamol o la heparina, entre otros. Plantea la norma que estos parámetros deben evaluarse en, al menos, dos mediciones de las concentraciones de glucosa [24].

En los dispositivos de medición de glucosa resalta la necesidad de diseñar sensores que alcancen los niveles de especificidad y precisión requeridos, planteados en la Norma ISO 15197:2015. Proporcionar valores incorrectos de los niveles de glucosa de una persona

pone en peligro potencial su vida, ya que puede evitar actuar en tiempo para regular los niveles de glucosa en sangre, o inducir a un tratamiento incorrecto.

1.6 Planteamiento del problema.

Los sistemas de medición de glucosa no invasivos no han logrado una precisión clínicamente aceptable a pesar de las investigaciones realizadas a lo largo de los años. Es necesario contar con métodos de medición de glucosa que puedan proporcionar un monitoreo continuo de glucosa, indoloro y a bajo costo para pacientes diabéticos; que no cause molestias a las personas, que sea sencillo de utilizar, con buena precisión y exactitud. Para ello, es necesario implementar técnicas de medición ópticas, y hacer uso de algoritmos de inteligencia artificial que permitan entender y eliminar la influencia de otras variables fisiológicas que afectan la medición de glucosa contenida en la señal fotopleletismográfica.

La utilización de sistemas de medición mediante espectroscopia NIR es una de las tecnologías prometedoras en la actualidad. Las investigaciones en este campo continúan perfeccionándose, sin embargo, aún quedan muchos aspectos en los que se debe mejorar. La meta de este proyecto de investigación es precisamente diseñar un sistema de detección de glucosa no invasivo que permita detectar de manera eficiente los niveles de glucosa, empleando un sistema de detección basado en espectroscopía de infrarrojo cercano por transmisión, que utiliza señales fotopleletismográficas.

1.7 Motivación.

Se propone realizar un prototipo de detección de glucosa óptico, no invasivo, mediante espectroscopia de infrarrojo cercano, a partir de señales fotopleletismográficas, que utilice un método simple de inteligencia artificial para discriminar los valores de glucosa de forma simple y rápida, sin necesidad de recurrir a métodos invasivos, o mínimamente invasivos. Lo que permite mejorar la calidad de vida de las personas que viven con esta enfermedad y necesitan de un monitoreo constante de los niveles de glucosa, para realizar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones de la enfermedad o la muerte.

Las investigaciones consultadas en la literatura se han centrado en realizar un análisis in vitro, o uno in vivo, en el presente trabajo se abordan ambos enfoques. En las mediciones in vivo, la mayoría de los trabajos previos se han enfocado en intentar medir directamente los niveles de glucosa, o en eliminar las perturbaciones de otros componentes del tejido

como la grasa y las proteínas, pero no se encontraron suficientes trabajos que analicen la contribución de variables fisiológicas como la frecuencia respiratoria o el índice de perfusión que afectan significativamente la forma de onda de la señal fotopleletismográfica que contiene información de glucosa.

1.8 Objetivos.

1.8.1 Objetivo principal.

En este trabajo de tesis se tiene como objetivo principal obtener un sistema de medición de glucosa óptico no invasivo mediante espectroscopia de infrarrojo cercano por transmisión, utilizando señales fotopleletismográficas y una red neuronal simple para obtener información precisa de los niveles de glucosa discriminando las perturbaciones de otras variables fisiológicas.

1.8.2 Objetivos específicos.

- Implementar un sistema de medición de glucosa in vitro. Identificar descriptores de longitud de onda para obtener la caracterización espectral de ensayos in vitro de glucosa.
- Implementar un sistema de medición de glucosa in vivo a partir de señales fotopleletismográficas, con buena sensibilidad y alta inmunidad al ruido.
- Utilizar un algoritmo simple de inteligencia artificial que permita discriminar los valores de glucosa en la señal PPG.
- Evaluar el desempeño del sistema no invasivo de detección de glucosa hasta alcanzar una buena sensibilidad y especificidad.

La diabetes es una de las mayores emergencias sanitarias en la actualidad, su alta incidencia, tanto en México como en el mundo, es cada vez más alarmante. Surge la necesidad de desarrollar sistemas de medición que permitan un monitoreo frecuente de los niveles de glucosa, que estén enfocados a mediciones no invasivas, que tengan la precisión clínica necesaria y que mejoren la calidad de vida de los pacientes. En este capítulo se realizó una introducción general a las características de esta enfermedad, los diferentes criterios de diagnósticos y las técnicas de medición de glucosa que se han investigado y desarrollado a lo largo de los años.

Capítulo 2. Marco teórico.

En el presente capítulo, nos adentramos en el marco teórico que acompaña nuestra investigación. Se analizan los principales conceptos y principios físicos que están involucrados en la medición óptica de glucosa. Inicialmente se exponen las características principales de las moléculas de glucosa, su estructura y fórmula química. Se muestran las características principales de la técnica de espectroscopia NIR para la medición no invasiva de glucosa y se exponen las características de la ley de Beer-Lambert que se encuentra estrechamente relacionada con la espectroscopia de absorción. Además, se exponen las características principales de las señales PPG y las diferentes variables fisiológicas que influyen en la medición. También se abordan las características principales de los algoritmos de inteligencia artificial para inferir los niveles de glucosa, en particular las redes neuronales artificiales. Finalmente, en este capítulo, se exponen diversos métodos de análisis de errores que se utilizan para evaluar el rendimiento de un prototipo de medición de glucosa en comparación con un estándar de medición. Este análisis es fundamental para garantizar la precisión y confiabilidad en la medición óptica de glucosa.

2.1 Glucosa.

La glucosa es un monosacárido o azúcar simple que contiene seis átomos de carbono, es una hexosa y además una aldosa porque tiene el grupo carbonilo en el extremo del esqueleto de carbono [4]. Su fórmula molecular es $C_6H_{12}O_6$ y su estructura molecular se muestra en la Figura 5. La glucosa es soluble en agua debido a la presencia de los grupos hidroxilo (-OH) polares en su estructura.

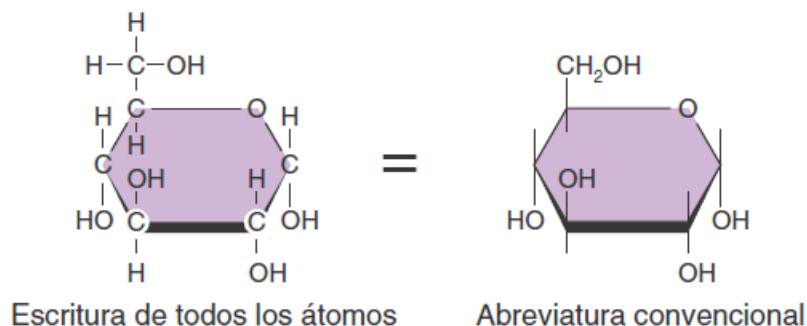


Figura 5: Estructura molecular de la glucosa [26].

La glucosa se absorbe en el torrente sanguíneo después de la digestión de los alimentos que consumimos, como los carbohidratos. Es transportada por el sistema circulatorio hacia

las células del organismo. También se puede producir glucosa en el hígado, cuando el organismo lo requiere, a partir de un proceso llamado glucogénesis [5].

La glucosa es utilizada en la producción de Adenosín Trifosfato (ATP), que es la principal fuente de energía del organismo. La obtención de energía se realiza a través de la oxidación de la glucosa, también conocido como respiración celular. Esta incluye las cuatro etapas siguientes: glucólisis, formación de acetil coenzima A, ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones [4]. Un déficit de glucosa afecta todo el proceso de síntesis y conlleva a un déficit de energía. Una disminución excesiva del nivel de glucosa provoca hipoglucemia y puede representar un peligro significativo para la vida.

El organismo regula los niveles de glucosa en sangre mediante un sistema de control hormonal. A detectar niveles elevados de glucosa, las células beta del páncreas liberan insulina que promueve la entrada de glucosa en las células, y limita la producción de glucosa en el hígado. Esto permite mantener un equilibrio adecuado de glucosa en el organismo.

2.2 Espectroscopia para la cuantificación de glucosa.

La espectroscopia es una técnica que se utiliza para estudiar la interacción de la luz con la materia. Se basa en el análisis de la radiación electromagnética emitida, absorbida o dispersada por una sustancia. Puede proporcionar información sobre las propiedades químicas, físicas o estructurales de una muestra.

La espectroscopia de absorción es un método de análisis óptico que se utiliza para caracterizar espectralmente determinado compuesto. Se emplea comúnmente para determinar la presencia de cierta sustancia que tiene un comportamiento espectral ya conocido [5]. También se aplica para encontrar la concentración de un compuesto dentro de una solución, donde existe una relación lineal entre la cantidad de luz absorbida y la concentración de dicho compuesto.

En las mediciones espectrales se usa típicamente un espectrofotómetro, que mide la cantidad de luz transmitida a través de una muestra. Es un dispositivo que internamente realiza la descomposición espectral de la luz para encontrar la huella espectral de determinada sustancia. Se compone de diferentes elementos y típicamente utiliza una rejilla de difracción o un prisma de difracción para realizar la descomposición. En la mayoría de

los casos para mediciones espectrales se utiliza una fuente de luz de amplio rango espectral y baja densidad de potencia. El sistema cuenta además con un compartimiento para colocar una cubeta transparente, de plástico o cuarzo, donde se coloca la muestra a analizar y a través de la cual se transmite la luz que luego es detectada por un arreglo de fotodetectores dentro del espectrofotómetro.

Los métodos de espectroscopia de absorbancia se basan en que las moléculas absorben radiación electromagnética a diferentes longitudes de onda de forma característica. La longitud de onda de la luz incidente se establece de acuerdo con las moléculas que se deseen analizar, y al conocimiento previo que se tenga de éstas y de su huella espectral. En caso de no tener referencias iniciales del comportamiento de determinada sustancia se deben analizar todos los rangos espectrales que puedan ser de interés.

En el caso particular de las moléculas de glucosa, absorben luz mayormente en la región del infrarrojo medio. En esta región hay baja interferencia de otros constituyentes de la sangre, pero la absorción debido al agua es considerablemente alta, y la profundidad de penetración en el tejido es corta. Al tener poca profundidad de penetración la luz, no es posible medir en transmisión a estas longitudes de onda, y la instrumentación requerida es cara. Una alternativa para medir glucosa no invasiva es la región del infrarrojo cercano, que abarca el rango de longitud de onda entre 750 y 2500 nm, y permite una mayor penetración de la luz en el tejido.

La glucosa tiene un grupo funcional que contiene hidrógeno, capaz de generar absorción en la región espectral del infrarrojo cercano. La espectroscopia NIR tiene como limitante que, en esta banda de longitudes de onda, la luz es absorbida no solo por las moléculas de glucosa sino también por el agua, las proteínas, el colesterol, las grasas, y otros componentes en la sangre y los fluidos tisulares, que también tienen grupos que contienen hidrógenos, por lo que constituyen interferencias para las mediciones de glucosa [27] [28].

De acuerdo con estudios previos en espectroscopia, la molécula de glucosa presenta picos de absorción en las longitudes de onda de 940 nm, 970 nm, 1197 nm, 1408 nm, 1536 nm, 1688 nm, 1925 nm, 2100 nm, 2261 nm y 2326 nm, sin embargo, estas longitudes de onda también corresponden con la respuesta de distintos compuestos presentes en la piel y sangre [28] [29]. Dada la gran variedad de componentes que tienen respuesta espectral en esta región y que pueden interferir en la medición, diversos trabajos han abordado la

espectroscopia de Infrarrojo cercano desde una longitud específica para limitar las interferencias presentes teniendo buenos resultados en regiones comprendidas entre los 940 nm y 1450 nm [30].

La técnica de espectroscopia NIR se basa en que la cantidad de glucosa en sangre es proporcional a la amplitud de la señal óptica recibida. Sin embargo, existen muchos factores que afectan la señal detectada y que pueden llevar a mediciones erróneas [31]. Es necesario tener en cuenta las características físicas, funcionales y fisiológicas del tejido para obtener mediciones confiables con buena precisión.

La glucosa tiene menos absorción a 940 nm en comparación con las otras regiones espectrales, pero hay una atenuación mínima de la señal óptica por otros constituyentes del tejido y el agua. Se puede lograr una mejor profundidad de penetración en esta longitud de onda, y consecuentemente una mejor caracterización de glucosa, por este motivo, la mayoría de las investigaciones se centran en esta longitud de onda.

2.3 Ley de Beer – Lambert.

La espectroscopia y la ley de Beer Lambert están estrechamente relacionadas. Al analizar la interacción de la luz con la materia se puede inferir la concentración de determinada sustancia a partir de sus valores de absorbancia.

La Ley de Beer – Lambert, describe la relación entre la intensidad de luz que se transmite a través de determinada sustancia y la concentración de esta (Ecuación 1).

$$I = I_0 \cdot e^{-\varepsilon \cdot c \cdot L} \quad (1)$$

Donde I es la intensidad de la luz transmitida, I_0 es la intensidad de la luz incidente, ε corresponde al coeficiente de extinción molar [$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$], L es la longitud de camino óptico [cm], y c es la concentración molar [$mol \cdot L^{-1}$] de la sustancia que se desea analizar.

A partir de la ecuación (1) podemos definir la absorbancia (A) como:

$$A = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right) = \varepsilon lc \quad (2)$$

La ecuación (2) es la expresión básica que relaciona la absorbancia con la concentración de la sustancia que se desea analizar. Es ampliamente utilizada en muchas investigaciones

donde se desea conocer la concentración de determinada sustancia a partir de su respuesta espectral de absorbancia [32].

En el caso particular de la glucosa, cuando hay una mayor concentración, la luz emitida será más absorbida por las moléculas de glucosa, por lo que se modifica la amplitud de la señal detectada. De esta forma, se puede deducir la concentración de glucosa a partir del valor de absorbancia en una longitud de onda específica donde la glucosa presenta una absorción característica.

2.4 Fotopletismografía para la detección de glucosa.

Los sensores basados en fotopletismografía detectan cambios en la intensidad de la luz transmitida o reflejada, relacionados a cambios en el volumen del flujo sanguíneo. Se puede implementar en reflexión o transmisión (Figura 6).

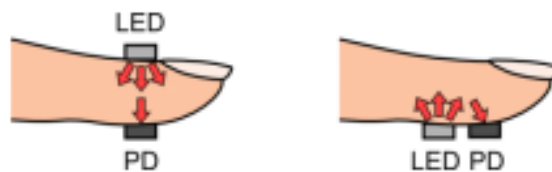


Figura 6. Sistema de detección en transmisión y reflexión [4].

Los dispositivos implementados en transmisión miden la cantidad de luz que atraviesa el tejido. Los fotones encuentran mayor número de moléculas de glucosa a lo largo del camino óptico, por lo que se obtiene una señal relativamente buena [4]. Tiene como limitante que solo puede ser aplicable a tejidos relativamente finos, como los dedos o el lóbulo de la oreja.

En los sensores implementados en reflexión se detecta la luz reflejada por los tejidos, los huesos y los vasos sanguíneos. Tanto el emisor como el detector se colocan en el mismo lado de medición, pero a una distancia específica, para que la mayor cantidad de luz reflejada pueda ser detectada y brinde información fiable de la señal fotopletismográfica (PPG). A diferencia de los sensores en transmisión, se puede utilizar una variedad de sitios de medición, no solo en tejidos delgados. Sin embargo, resulta más complejo el montaje, se ve afectado por el movimiento y las variaciones de presión sobre el sensor [4].

La señal fotopletismográfica (PPG) se divide en una componente que permanece constante e invariable con el tiempo, que se conoce como no pulsátil (DC) que está asociado al tejido,

la piel, los músculos, los huesos y la sangre venosa. Y una componente pulsátil o alterna (AC), asociada a la sangre arterial que varía con la sístole y diástole. Esta última está relacionada con la concentración de glucosa en sangre, por lo que será necesario analizar esta componente para obtener información de los niveles de glucosa.

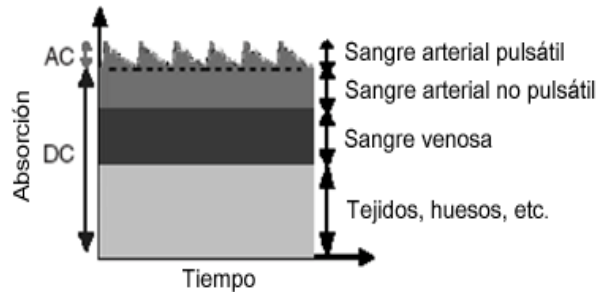


Figura 7. Absorción de señales PPG [33]

Las señales PPG contienen información de diferentes variables fisiológicas y se puede utilizar para inferir los niveles de glucosa en sangre.

La saturación de oxígeno (S_{PO_2}) es una de las variables que se obtiene a partir de las señales PPG. Es un parámetro importante para evaluar la oxigenación de la sangre y la función pulmonar de una persona. Se expresa en porcentaje, y relaciona la cantidad de hemoglobina oxigenada respecto a la suma de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada. Valores elevados indican una buena oxigenación en la sangre arterial. La S_{PO_2} puede cambiar debido a varios factores como cambios en la función pulmonar o cardíaca, o la altitud.

La frecuencia cardíaca (FC) es otra variable que se puede inferir a partir de señales PPG. Se refiere al número de latidos que realiza el corazón en un minuto. Se expresa en latidos por minutos (lpm) y es un parámetro importante para evaluar la funcionalidad del sistema cardiovascular. En reposo, los valores de frecuencia cardíaca para personas adultas en promedio se encuentran entre 60 y 100 lpm. En las señales PPG la cantidad de luz detectada está relacionada con los cambios en el volumen sanguíneo causado por el flujo pulsátil de la sangre debido a la contracción y relajación del corazón. Se puede determinar la FC a partir de la diferencia de tiempo entre dos picos sucesivos. Los valores de frecuencia cardíaca pueden variar por factores como la edad, el nivel de actividad física, el estrés y el estado de salud general.

La frecuencia respiratoria (FR) también está asociada a las señales PPG. Durante la respiración, el flujo sanguíneo y el volumen pulmonar cambian, lo que afecta la absorción de luz. Al analizar fluctuaciones en las señales PPG se pueden identificar los ciclos respiratorios y calcular la frecuencia respiratoria. Factores como el movimiento o la calidad de las señales pueden afectar la medición.

La FR modula la forma de onda de la señal PPG de tres maneras. La frecuencia cardiaca aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración, lo que provoca una variación de frecuencia inducida por la respiración (RIFV, por sus siglas en inglés), debido a la sincronización de los latidos del corazón. La variación de la presión intratorácica provoca intercambio de sangre entre la circulación pulmonar y la circulación sistémica, lo que provoca una variación de la línea base de perfusión, denominada variación de intensidad inducida por la respiración (RIIV, por sus siglas en inglés). Una disminución del gasto cardiaco debido a la reducción del llenado ventricular provoca variación de la amplitud inducida por la respiración (RIAV, por sus siglas en inglés), que es un cambio en la fuerza del pulso periférico [34]

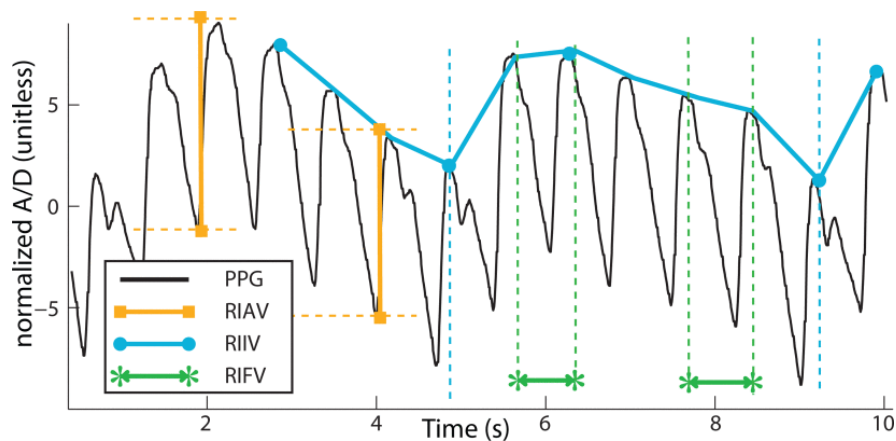


Figura 8. Variaciones inducidas por la respiración en la señal PPG [34]

En la figura 8 se representan las modulaciones que los cambios de la FR provocan en la señal PPG. Se muestran los cambios en frecuencia, representados con color verde, los cambios en amplitud, representados con color amarillo, y los cambios de la línea base en color azul.

El índice de perfusión (IP) proporciona información sobre la calidad de la señal PPG y la perfusión de los tejidos en la zona donde se realiza la medición. Un índice de perfusión alto se asocia con un mayor flujo sanguíneo y mejor calidad de la señal PPG. Valores bajos del

índice de perfusión se relacionan con una baja perfusión periférica, donde la circulación en las extremidades se encuentra disminuida. Puede deberse a diferentes factores que afectan el flujo sanguíneo, como la vasoconstricción. En este caso los vasos sanguíneos se estrechan por frío extremo o estrés. También se puede afectar la perfusión por presión arterial baja, o por enfermedades vasculares. El IP está directamente relacionado con la amplitud de la señal PPG, valores bajos de índice de perfusión se relacionan con una señal de poca amplitud y baja relación señal a ruido, caso contrario ocurre con valores altos de índice de perfusión.

En índice de variabilidad pletismográfica (IVP) es una medida de los cambios dinámicos que ocurren en el IP durante el ciclo respiratorio. Se expresa en porcentaje y se afecta por factores como una posición incorrecta del sensor y por movimientos del paciente.

La temperatura es otra variable que puede afectar la medición mediante señales PPG. Los cambios en la temperatura corporal pueden causar dilatación o constricción de los vasos sanguíneos. Estos cambios en el flujo sanguíneo pueden afectar la señal PPG e influir significativamente en la precisión de las mediciones. Temperatura baja en las manos se asocia con índice de perfusión bajo que implica una señal PPG más débil y menos fiable.

La relación entre las señales PPG y la glucosa en sangre no es directa ni lineal. Factores como la temperatura de las manos, el índice de perfusión y la frecuencia respiratoria pueden afectar significativamente la medición. Resulta necesario utilizar algoritmos de inteligencia artificial que puedan aprender a modelar las relaciones complejas y no lineales entre los niveles de glucosa y las señales fotopletismográficas.

2.5 Algoritmo de inteligencia artificial para determinar el nivel de glucosa a partir de señales PPG.

Las señales PPG contienen información de los niveles de glucosa en sangre, pero también se ven afectadas por la contribución de otros constituyentes del tejido y por diferentes variables fisiológicas. El uso de algoritmos de inteligencia artificial (IA) ofrece una alternativa prometedora para crear sistemas de medición de glucosa no invasivos a partir de señales PPG, que tengan buena precisión y exactitud. Tienen la capacidad de encontrar características relevantes en las señales y establecer relaciones complejas entre diferentes parámetros.

En la literatura se abordan disímiles métodos de IA aplicados a los sistemas de medición de glucosa. Algunos de los más utilizados son las máquinas de vectores de soporte (SVM, por sus siglas en inglés), los bosques aleatorios (*Random Forests*) y las redes neuronales artificiales (ANN, por sus siglas en inglés).

Los algoritmos de IA necesitan de la recopilación de un conjunto amplio de datos, que incluyan los niveles de glucosa en sangre medido por un método convencional y diferentes parámetros de las señales PPG medidas de forma no invasiva. Antes de entrenar el algoritmo se realiza un preprocesamiento de los datos, se deben extraer características relevantes de las señales PPG y demás variables fisiológicas, y se normalizan antes de ser utilizadas por el método de aprendizaje. Los datos se deben dividir en grupos de entrenamiento, validación y prueba que se utilizan para entrenar el modelo y evaluar su rendimiento. Durante la etapa de entrenamiento el modelo aprenderá a relacionar las características de la señal con los niveles de glucosa en sangre conocidos.

En nuestro caso utilizamos una red neuronal artificial para inferir los niveles de glucosa a partir de señales PPG. Una ANN es un algoritmo de aprendizaje automático que intenta emular al sistema nervioso biológico. Se utiliza para realizar tareas de reconocimiento de patrones, clasificación, regresión y diferentes tareas de procesamiento de datos. Presenta una estructura de capas, con una capa de entrada, una de salida, y puede presentar una o varias capas ocultas. Las capas están unidas mediante nodos, o neuronas, que se encuentran interconectadas entre sí. Cada conexión tiene un peso asociado, que representa la importancia o fuerza de dicha conexión y determina la forma en que las señales se propagan a través de la red. Otro parámetro importante en las ANN son los sesgos, que están asociados a cada neurona. Permiten ajustar la salida de cada neurona y contribuyen a que la red sea capaz de establecer relaciones no lineales entre los datos.

Las funciones de activación son funciones matemáticas aplicadas a las salidas de las neuronas que permiten introducir no linealidades en el modelo. Se utilizan para permitir que la red sea capaz de aprender y modelar relaciones complejas entre los datos. Algunas de las funciones de activación más utilizadas son la sigmoide, la tangente hiperbólica, o la función ReLU. La aplicación de la función de activación óptima depende del problema particular que se esté abordando. Las funciones de activación también permiten que la red tenga una mayor capacidad de aprendizaje y adaptabilidad.

Las redes neuronales se entrenan para producir las salidas deseadas en función de ciertas entradas definidas. A partir del conjunto de datos de entrada la red neuronal va actualizando los valores de sus pesos y sesgos, en función del método de entrenamiento utilizado y las funciones de activación definidas, con el objetivo de optimizar el funcionamiento del sistema y disminuir el margen de error entre las salidas predichas y las salidas reales [19].

Las ANN tienen como limitante que requieren de grandes conjuntos de datos de entrenamiento para funcionar correctamente y tener la capacidad de ser generalizable. La falta de datos puede inducir un sobreajuste, donde la red se adapta demasiado a los datos de entrenamiento, pero no es eficiente con nuevos datos. A pesar de estas limitaciones las ANN son una herramienta poderosa en el campo del aprendizaje automático y contribuyen significativamente en el procesamiento de datos para determinar los niveles de glucosa de forma no invasiva.

2.6 Criterios de evaluación de un glucómetro.

Evaluar el funcionamiento de un dispositivo diseñado para la medición no invasiva de glucosa es fundamental. Si un glucómetro proporciona mediciones inexactas puede inducir errores en la administración de insulina u otros medicamentos, lo que puede llegar a poner en riesgo la vida del paciente. Dispositivos precisos y fiables contribuyen significativamente en un control efectivo de la enfermedad, lo que mejora la calidad de vida de las personas con diabetes.

Existen diferentes métodos para evaluar el rendimiento de un dispositivo de medición de glucosa en comparación con un estándar de referencia. Entre los más usados podemos encontrar el análisis de errores de Clarke y el de análisis consensuado de errores de Parkes. También es ampliamente utilizado en método de análisis de errores de Bland - Altman para evaluar el funcionamiento de determinado dispositivo respecto a otro.

2.6.1 Cuadrícula de análisis de errores de Clarke.

En la evaluación de los sistemas de medición de glucosa es muy frecuente utilizar la cuadrícula de análisis de errores de Clarke [4]. Este método evalúa la medición de glucosa realizada por un sensor frente a un dispositivo de referencia. Clasifica las mediciones en diferentes zonas de error y analiza la correlación entre ambos dispositivos, para determinar si existen discrepancias que sean clínicamente significativas.

La cuadrícula de análisis de errores de Clarke muestra, en el eje y, la medición proporcionada por el sistema de monitorización a evaluar, y en el eje x, el nivel de glucosa del dispositivo de referencia [4]. La cuadrícula se compone de 5 zonas que presentan diferente riesgo: A, B, C, D y E (Figura 9). En las zonas A y B los resultados del sistema pueden considerarse aceptables. En la zona C los resultados del dispositivo comienzan a diferir y pueden inducir a un tratamiento alterado que provoque una hipoglucemia o una hiperglucemia. Las zonas D se consideran peligrosas y pueden ocasionar errores graves en el tratamiento. Finalmente, la zona E conduciría a una medición completamente opuesta la deseada, y puede ser potencialmente peligrosa para la vida [10].

Este análisis se centra en la relevancia clínica de los errores y su impacto en las decisiones sobre el tratamiento. Es muy útil para evaluar la precisión clínica de los dispositivos de medición de glucosa. Sin embargo, otros métodos, como el de análisis de errores de Bland-Altman, pueden completar la evaluación del rendimiento de un dispositivo de medición.

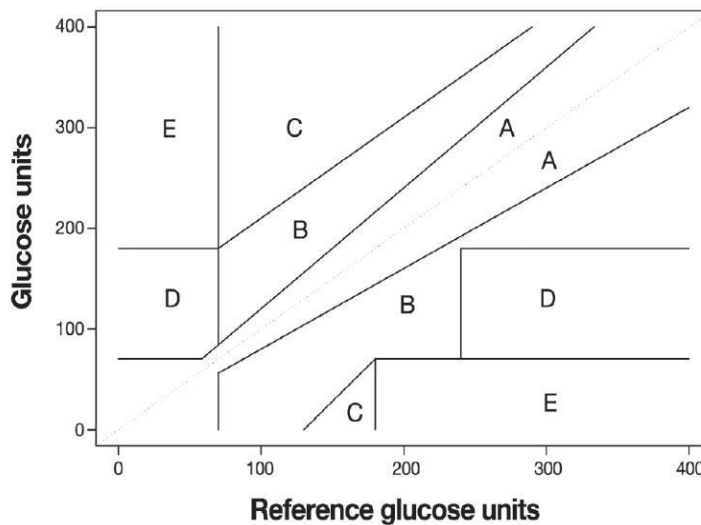


Figura 9. Cuadrícula de análisis de errores de Clarke [4].

2.6.2 Cuadrícula de análisis de errores consensuados de Parkes.

La cuadrícula de análisis de errores consensuados de Parkes (Figura 10) es una alternativa para evaluar el funcionamiento de un glucómetro. Se compone de cinco zonas (A, B, C, D, E), pero están distribuidas de forma diferente a la cuadrícula de errores de Clarke. Tiene la característica distintiva de que la zona A no es contigua a la zona D, donde dos resultados con casi el mismo error podrían inducir a decisiones clínicas muy diferentes [4].

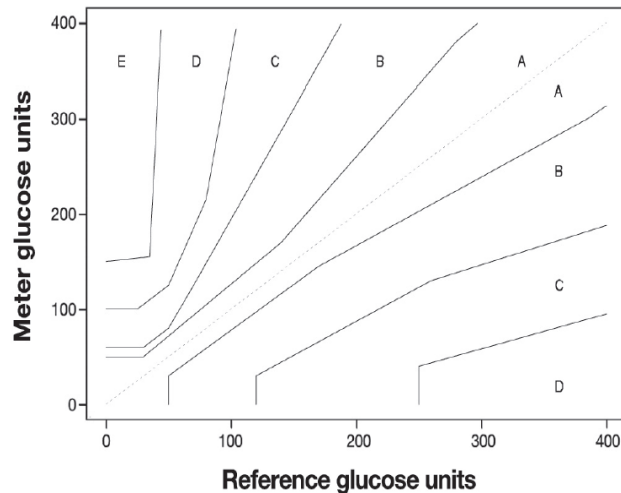


Figura 10. Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes [4].

2.6.3 Método de Bland – Altman.

El análisis gráfico de Bland – Altman es una herramienta estadística que se utiliza para comparar dos dispositivos de medición y evaluar la correlación entre ellos. Es ampliamente utilizado en el campo de la medicina y la investigación para determinar la precisión y funcionalidad de diferentes técnicas de medición. Se ha convertido en un estándar para evaluar la concordancia entre dos métodos de medición.

Este método gráfico solo define los intervalos, no dice si esos límites son aceptables o no. Los límites aceptables deben definirse a priori, en función de la necesidad clínica, y las consideraciones biológicas. El gráfico resultante en este método de análisis de error es un diagrama de dispersión XY, en el que el eje Y muestra la diferencia entre las medidas de dos dispositivos (A-B), y el eje X representa el promedio de estas mediciones $((A+B) / 2)$. Un buen nivel de concordancia se evidencia por una dispersión baja de las diferencias de las mediciones, alrededor de la línea promedio. El 95 % de los datos se espera que se encuentren dentro de ± 1.96 veces la desviación estándar de la diferencia media, aunque en muchos casos se aproxima a ± 2 veces la desviación estándar [35]. Si esto se cumple, se puede inferir que los dos dispositivos de medición tienen una concordancia aceptable y que las diferencias entre ellos no son clínicamente significativas. En la figura 10 se muestra un ejemplo de una gráfica de Bland y Altman.

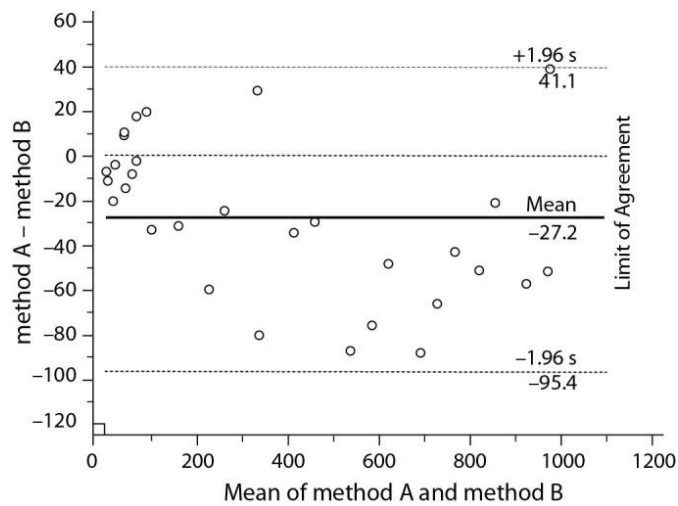


Figura 11. Ejemplo de una gráfica de Bland y Altman [36].

Los métodos de análisis de errores permiten evaluar el rendimiento de un dispositivo de medición de glucosa y comparar su precisión respecto a los estándares establecidos. A partir de estos análisis se identifican posibles fallas en el dispositivo, y se pueden corregir hasta alcanzar la precisión y fiabilidad requerida.

En este capítulo se abordaron de forma general los principios básicos que rigen la medición óptica no invasiva de glucosa. Los cuales rigen las bases para la implementación de nuestro sistema de medición. Comprender las características ópticas de las moléculas de glucosa, el principio de funcionamiento de las técnicas de espectroscopia y fotopleetismografía es necesario para diseñar un sistema de medición de glucosa eficiente y funcional.

Capítulo 3. Diseño de un medidor de glucosa por espectroscopia NIR a partir de una señal fotopleletismográfica.

En el presente capítulo, se expone la metodología utilizada para el diseño e implementación de un prototipo para la medición no invasiva de glucosa. Esta metodología se divide en dos enfoques: las mediciones de glucosa in vitro y el monitoreo de glucosa in vivo.

En primer lugar, se abordan las mediciones in vitro, con el objetivo de analizar espectralmente muestras de glucosa a diferentes concentraciones y estudiar los principios físicos que intervienen en estas mediciones. Las mediciones in vitro sientan las bases fundamentales para el desarrollo del sistema de detección in vivo

En segunda instancia, se aborda el diseño e implementación del sistema de detección in vivo. A partir de señales fotopleletismográficas (PPG) se infieren los valores de glucosa. Para lograrlo es necesario hacer un análisis exhaustivo que considere la influencia de otras variables fisiológicas que afectan la señal PPG.

Sobre técnica de espectroscopia NIR para la medición no invasiva de glucosa, se encontraron disímiles trabajos previos en la literatura, pero aún no se encuentran disponibles como dispositivo comercial, dada la complejidad de la medición y las diferentes variables que influyen y afectan la precisión del dispositivo.

La medición de glucosa se puede realizar tanto en transmisión como en reflexión. Sin embargo, para este proyecto se optó por la implementación en trasmisión dada la simplicidad del montaje. Otro aspecto importante a tener en cuenta es el lugar del cuerpo donde se realiza la medición, la mayoría de los trabajos se enfocan en áreas vascularizadas, entre las que se encuentran los dedos, el brazo, el antebrazo y el lóbulo de la oreja. En nuestro caso el diseño está enfocado a la medición en dedos, fundamentalmente por ser una zona altamente vascularizada y que permite el diseño de un sistema de medición con un montaje sencillo.

Utilizando el prototipo de medición propuesto se obtiene señales PPG en un grupo de voluntarios, a partir de las cuales se infieren los niveles de glucosa de forma no invasiva. Se utiliza una arquitectura de redes neuronales artificiales para establecer relaciones entre las características de las señales PPG y los valores de glucosa en sangre medidos con un

glucómetro comercial. Un aspecto relevante es que se analiza y discrimina la influencia que tienen diferentes variables fisiológicas en la medición no invasiva de glucosa.

Finalmente se evalúa el funcionamiento del sistema de medición propuesto mediante diferentes métodos de análisis de errores.

3.1 Caracterización de glucosa in vitro.

En el marco de la metodología desarrollada, se parte de un análisis de glucosa in vitro. Para ello, se preparan disoluciones de glucosa en suero fisiológico a diferentes concentraciones y se procede a realizar un análisis espectral de las mismas. El análisis espectral permite identificar patrones que permitan establecer una relación entre las concentraciones de glucosa y características específicas de los espectros obtenidos.

3.1.1 Montaje experimental.

Se implementa un montaje experimental para caracterizar espectralmente muestras de glucosa in vitro (Figura 11). Se utiliza un espectrofotómetro comercial Ocean Optics Flame NIR, que mide en un rango de longitudes de onda que va desde 960 nm hasta 1700nm, correspondientes al infrarrojo cercano. Se emplea una fuente de luz de Ocean Optics Deuterio-Halógeno DH-2000, que cubre un amplio rango espectral de 200 nm a 2500 nm. Para llevar a cabo las mediciones, la luz emitida por la fuente se transmite a través de una fibra óptica de 600µm de diámetro, hasta un porta cubetas, con colimador a la entrada y a la salida, lo que favorece la incidencia normal de luz colimada en la muestra. Se utiliza una cubeta de cuarzo de 1 cm de longitud de camino óptico, en la cual se colocan las disoluciones de glucosa a analizar. El espectrofotómetro se conecta por USB a una computadora con el software *OceanView* donde se capturan los espectros de transmisión de cada muestra, que son analizados posteriormente con el software MATLAB para la obtención de los espectros de absorbancia y el análisis estadístico de los datos.

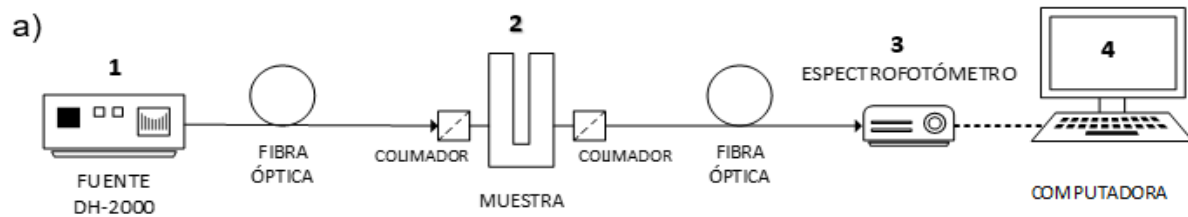


Figura 12. Montaje experimental para mediciones de glucosa in vitro a) diagrama y b) fotografía del arreglo, donde 1: corresponde a la fuente de luz, 2: porta cubetas con la muestra, 3: espectrofotómetro, 4: computadora con software *OceanView*.

Con el montaje experimental y los procedimientos de medición mencionados, se logra una caracterización detallada y precisa de las muestras de glucosa, lo que resulta fundamental para el estudio y comprensión de sus propiedades ópticas en el contexto in vitro.

3.1.2 Análisis espectral de glucosa in vitro.

A partir del montaje experimental para las mediciones in vitro, mostrado en la sección 3.1.1, se toman y analizan los espectros de transmisión para muestras de glucosa con diferente concentración. Se espera que estos varíen su intensidad en función de la concentración de glucosa presente en las muestras.

Para las mediciones espectrales de glucosa in vitro se utilizó dextrosa anhidra (fabricada por HYCEL México, Lote 307171, CAS: 50-99-7), su fórmula molecular es $C_6H_{12}O_6$, y su masa molar es 180.156 g/mol. Se prepararon diluciones de la dextrosa en suero fisiológico (SF), que se resumen en la Tabla 1.

El SF es una solución que contiene una concentración equilibrada de sales y minerales que imita la composición de los fluidos corporales. Proporciona un ambiente más cercano a las condiciones naturales, por lo que se utilizó para preparar las disoluciones de glucosa.

Inicialmente se preparan cinco disoluciones con concentraciones de glucosa dentro del rango fisiológico (50 a 250 mg/dl), pero por ser tan bajas las concentraciones no se observan cambios espectrales entre las señales. Se decide entonces realizar un segundo grupo de muestras a concentraciones medias y altas, en un rango de 1000 a 10000 mg/dl, para determinar si existe algún comportamiento espectral característico con cambios de concentración, y apreciar las diferencias entre los espectros de forma más representativa. Por último, se prepara otro conjunto de disoluciones en un rango intermedio de concentraciones de 100 a 2500 mg/dl, con el objetivo de acercar nuestro análisis hacia el rango de concentraciones de glucosa que están presentes en las mediciones in vivo, pero, donde sea posible observar cambios espectrales. Para cada una de las muestras se midió la intensidad de luz transmitida, a partir de la cual se calcula posteriormente la transmitancia y la absorbancia.

Tabla 1. Disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones.

Rangos de concentración	Etiqueta	Concentración (mg/dl)
BAJA	CG1	50
	CG2	100
	CG3	150
	CG4	200
	CG5	250
MEDIA	CG6	500
	CG7	1000
	CG8	1500
	CG9	2000
	CG10	2500
ALTA	CG11	4000
	CG12	6000
	CG13	8000
	CG14	10000

Uno de los puntos de análisis en el diseño de un dispositivo de medición de glucosa es la selección de las longitudes de onda de medición (λ_m). En nuestro caso, se realizan mediciones espectrales de glucosa in vitro para corroborar la información planteada en la literatura sobre este tema. A partir de este análisis espectral se proponen longitudes de onda donde existe relación entre la absorbancia y las concentraciones de glucosa, en busca de encontrar λ_m óptimas.

La temperatura es una variable que influye en las mediciones espectrales de glucosa in vitro, por lo que se realiza un análisis de como esta variable modifica los espectros de absorbancia de las muestras de glucosa preparadas a diferentes concentraciones, y se determinan longitudes de onda donde existe una mayor dependencia con los cambios de temperatura.

En las mediciones de temperatura se utilizó un controlador de baño de agua de circulación WiseCircu WCR-P6. Se utiliza para controlar y mantener la temperatura del agua de manera precisa y estable. En ámbitos como la industria, laboratorios de investigación y aplicaciones científicas donde resulte necesario un control de temperatura preciso resultan de gran utilidad. La temperatura puede tener un impacto significativo en las mediciones espectrales de disoluciones de glucosa en el infrarrojo cercano. Es importante mantener una temperatura constante durante las mediciones.

El controlador de temperatura WCR-P6 se conecta a las entradas de circulación de agua en el porta cubetas, donde se colocan las muestras de glucosa. Inicialmente se analiza cómo influye la temperatura en la respuesta espectral de una muestra de SF, y como lo hace en disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones. La temperatura se varía aproximadamente desde 28 °C hasta 36 °C. Es recomendable realizar mediciones espectrales de glucosa a una temperatura estable de 36 °C, en similitud con la temperatura corporal promedio. Por este motivo, se realizan mediciones espectrales a una temperatura controlada de 36 °C, para muestras de glucosa con diferente concentración. Es válido destacar, que las mediciones de temperatura resultan complejas y es difícil garantizar que en el momento de la medición las muestras de glucosa tienen exactamente ese valor de temperatura estable.

Dado el rango de detección del espectrofotómetro solo es posible analizar espectralmente longitudes de onda de 960 a 1700 nm. Sin embargo, según lo reportado en la literatura, la longitud de onda de 940 nm resulta de interés para las mediciones de glucosa in vivo, dado que existe absorción de glucosa y baja absorción por el agua y otros constituyentes del tejido, lo que permite una mayor penetración de la luz y por consiguiente una medición con una mejor relación señal a ruido. Para realizar mediciones a $\lambda=940$ nm, se implementa un montaje con fotodetectores con un rango de detección desde 400 hasta 1100 nm. Se utiliza un divisor de haz y un fotodetector de referencia con el objetivo de realizar una medición diferencial de potencia por los dos fotodetectores y eliminar variaciones por inestabilidad de la fuente led.

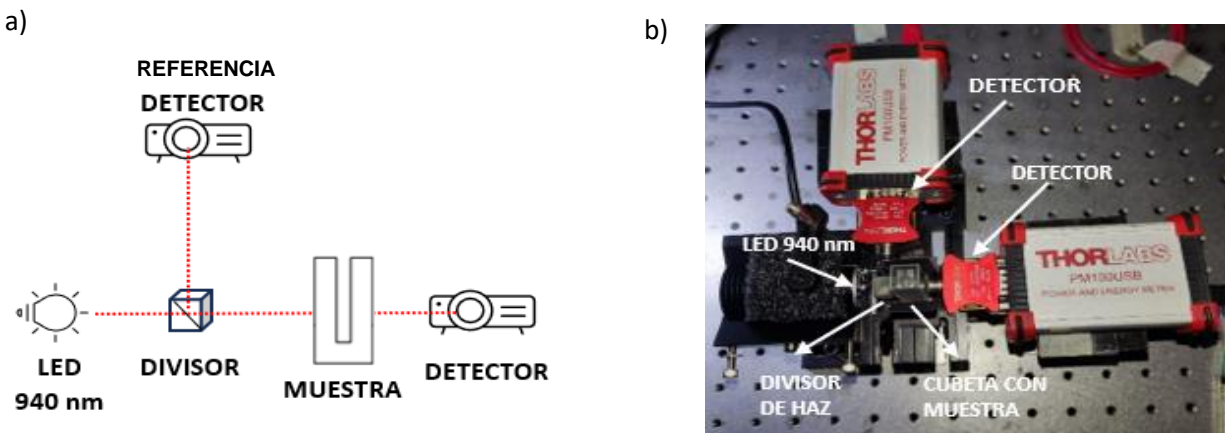


Figura 13. Montaje experimental para mediciones de potencia a) diagrama y b) fotografía del arreglo.

Se utiliza el montaje de la Figura 13 para analizar las variaciones de potencia diferencial en función de los cambios de concentración de glucosa con el objetivo de encontrar relación entre ambas variables.

Los cambios ópticos de las muestras de glucosa están asociados tanto a cambios del índice de refracción (parte real), como a cambios de absorbancia (parte imaginaria del índice de refracción) de las disoluciones de glucosa analizadas.

Se realiza un estudio del índice de refracción de las muestras de glucosa, mediante un refractómetro Abbe. Se analiza cómo los cambios en la concentración de las muestras de glucosa influyen en el índice de refracción. Inicialmente se realizan mediciones refractométricas a la longitud de onda de operación típica del refractómetro, que es a 589 nm. En nuestro caso de estudio también resulta de interés la longitud de onda de 940 nm,

entonces se modifica el montaje del refractómetro y se coloca un led a esta longitud de onda. Se analiza la relación entre el índice de refracción de las disoluciones y la concentración de glucosa para ambos casos.

A partir del análisis *in vitro* de las disoluciones de glucosa en suero fisiológico, se caracteriza ópticamente la glucosa, se realiza un análisis tanto de los cambios en la parte real del índice de refracción en las muestras de glucosa, como de los cambios en la parte imaginaria del índice de refracción (relacionados a la absorbancia de las muestras), ambos fenómenos están presentes en las mediciones de glucosa y tienen comportamientos característicos con los cambios de la concentración de glucosa. Este análisis permite entender los fenómenos físicos que intervienen en las mediciones de glucosa, así como seleccionar longitudes de onda de medición donde se aprecia una relación directa con cambios de concentración

3.2 Desarrollo de un prototipo para la obtención de señales fotopleletismográficas *in vivo*.

Luego analizar el comportamiento de glucosa *in vitro* se realiza el diseño e implementación de un prototipo para mediciones *in vivo* a partir de señales fotopleletismográficas, que permita inferir los niveles de glucosa de forma no invasiva.

Un detector fotopleletismográfico permite obtener señales PPG que contienen información de determinados parámetros fisiológicos, entre los que se encuentra el nivel de glucosa en sangre. Su funcionamiento se basa en que se hace incidir luz infrarroja que se transmite a través del dedo donde hay zonas vascularizadas. La luz se va a absorber en mayor o menor medida en función de la cantidad de glucosa que esté presente en los vasos capilares, por lo que varía la intensidad de luz transmitida y se modifica la señal PPG

3.2.1 Análisis de la longitud de onda de medición.

La selección de la longitud de onda de operación de un medidor de glucosa es un punto ampliamente investigado. En la literatura resaltan el uso de λ s dentro de la denominada ventana terapéutica de 700 a 1300 nm, a λ s menores hay una mayor absorción por los constituyentes del tejido y a mayores λ s hay una mayor absorción por el agua. Dentro de este rango de λ s, hay absorción de glucosa a la longitud de onda de 940 nm, es menor que en longitudes de onda del infrarrojo medio, pero se puede medir con mejor relación señal a

ruido dado que hay una mayor penetración de la luz en el tejido, y por consiguiente permite obtener información relacionada a los niveles de glucosa en sangre. Por ese motivo, se escoge esta λ para implementar el sistema de detección de señales PPG.

3.2.2 Elección de la zona corporal de medición.

La zona corporal de medición de glucosa no invasiva es un tema de investigación abordado a lo largo de los años. En nuestro caso, hemos seleccionado el dedo como lugar de medición. Brinda la posibilidad de realizar mediciones en transmisión de forma simple. Al ser una zona altamente vascularizada proporciona información sobre los niveles de glucosa en sangre. En particular, las mediciones se realizan en el dedo anular de la mano derecha, ya que luego de realizar pruebas en todos los dedos de ambas manos, en este se obtuvo una mejor respuesta, lo que está en correspondencia con lo encontrado en la literatura.

3.2.3 Diseño e implementación del detector fotopleletismográfico.

Luego de definir la técnica que se va a implementar para la medición no invasiva de glucosa, en nuestro caso espectroscopia de infrarrojo cercano por transmisión, de seleccionar la zona corporal de medición y la longitud de onda de interés, el siguiente paso es el diseño e implementación del sistema de medición. El sistema de detección de señales PPG se compone de un emisor infrarrojo, un fotodetector y un circuito de acondicionamiento de la señal (Figura 14).



Figura 14. Esquema del detector fotopleletismográfico diseñado.

Se escoge como fuente de luz un led infrarrojo que emite luz con un ancho espectral de 50 nm, con una salida espectral centrada en 940 nm, y un fotodetector de infrarrojo cercano con un rango de detección de 870 a 1050 nm, y su máxima detección en 950nm (Anexo B). Se diseñan diferentes etapas de acondicionamiento de la señal PPG. Se implementa una etapa de transimpedancia y varias etapas de filtrado y amplificación (Anexo C), con el objetivo de obtener una salida de voltaje en el rango de frecuencias de interés para señales PPG que es de 0.48 a 4.8 Hz. Esta salida se conecta a un osciloscopio, donde se guardan las señales para su posterior procesamiento en MATLAB.

El sistema se implementa en transmitancia, donde se coloca el led y el fotodetector a ambos lados del dedo (Figura 15), lo que permite un montaje simple, se colocan en una carcasa que permite aislar la luz ambiente, y garantizar un mejor acople al dedo para que se afecte menos por movimiento, y de esta forma mejorar la relación señal a ruido.

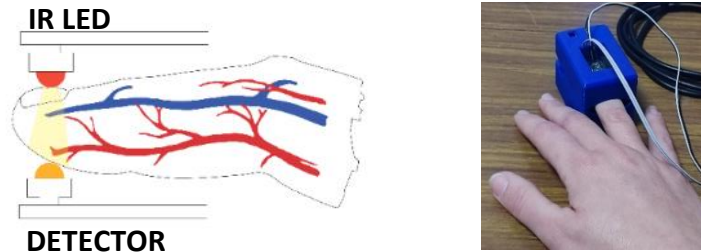


Figura 15. Medición en transmitancia, emisor y detector montados en una carcasa para eliminar ruido a) diagrama, b) fotografía.

Luego de diseñar cada una de las etapas del circuito de detección glucosa, se realizan pruebas con software Multisim para corroborar el funcionamiento de cada etapa, se realizan pruebas en protoboard, y se pasa al diseño e implementación del prototipo final en una placa de circuito impreso. El sistema se alimenta con una fuente externa, que entrega 5 V para alimentar el led, y ± 18 V para alimentar los amplificadores operacionales TL082CP, que forman parte de los circuitos de filtrado y amplificación. El emisor y el detector se conectan externamente a la placa y se montan en una carcasa desarrollada por el grupo de dispositivos biomédicos, como se muestra en la Figura 15.

Antes de comenzar pruebas in vivo, se evalúa el funcionamiento del sistema de detección, utilizando un simulador de signos vitales que simula señales PPG, al cual se le configuran ciertos parámetros y entrega una señal PPG con esas características establecidas. Esto sirvió para corroborar el funcionamiento de nuestro prototipo y poder pasar a realizar pruebas en un grupo de voluntarios.

3.3 Adquisición de señales PPG.

Luego de evaluar el funcionamiento del prototipo diseñado se realizan mediciones a un grupo de voluntarios bajo consentimiento informado (Anexo D) utilizando el montaje que se muestra en la Figura 16. Se selecciona un grupo de 5 voluntarios, sin criterios de exclusión. A cada participante se le realiza una encuesta inicial que comprende aspectos que pueden ser de interés o estar relacionado con la medición de glucosa (Anexo E), como la edad, el sexo, el peso, la altura, si realiza actividad física frecuente o si tiene obesidad, si tiene

diabetes o alguna enfermedad crónica, o si algún familiar está diagnosticado con diabetes. Estos datos se resumen en una tabla que muestra de forma sintetizada las principales características de los voluntarios (Anexo F).

Se toman mediciones en tres momentos diferentes: en ayuna, una hora después de desayunar y dos horas después de desayunar, en espera de obtener señales donde estén representados cambios en los niveles de glucosa. La salida del circuito de acondicionamiento se conecta al osciloscopio donde se guardan las señales fotopleletismográficas obtenidas, que luego son procesadas en Matlab.

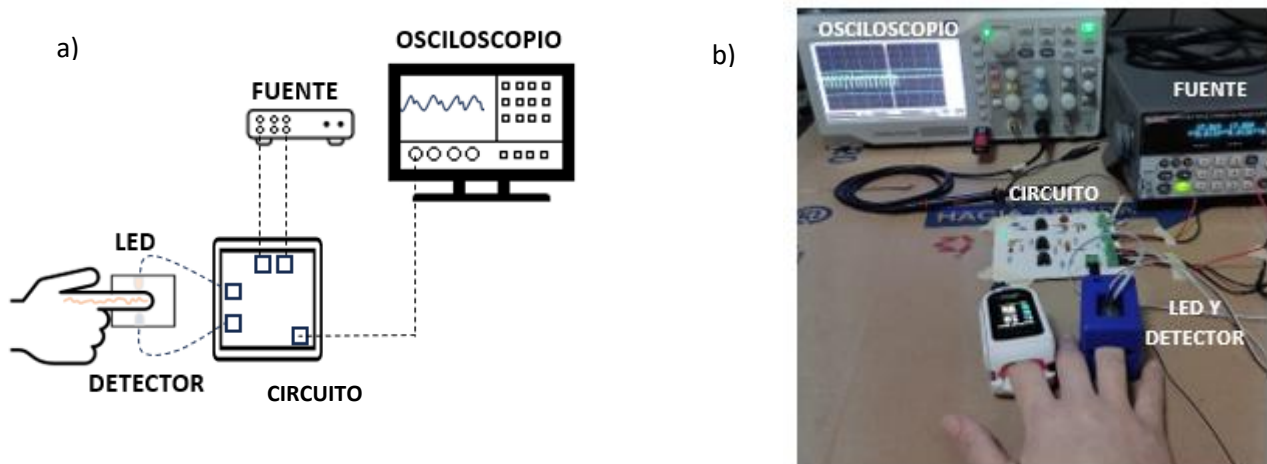


Figura 16. Sistema de detección de señales fotopleletismográficas a) diagrama, b) fotografía.

Simultáneamente a las mediciones realizadas con el prototipo diseñado, se toman mediciones adicionales con otros dispositivos, como es el caso de la temperatura corporal y de las manos, que se mide con un pirómetro infrarrojo. También se miden otras variables fisiológicas como saturación parcial de oxígeno (SpO_2), frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, índice de perfusión, y variabilidad del índice de perfusión con un oxímetro comercial de alta gama, como se muestra en la Figura 17. La medición de variables con el oxímetro comercial se realiza en el mismo momento que se toman las señales PPG con el prototipo diseñado, con el objetivo de poder comparar las variables fisiológicas con las características extraídas de cada señal fotopleletismográfica, en todas las mediciones se utilizó el dedo anular para las mediciones con el dispositivo propuesto y el dedo índice para las mediciones con el oxímetro comercial, en busca de tener reproducibilidad en las mediciones



Figura 17. Variables fisiológicas medidas con oxímetro comercial Massimo.

3.4 Método de análisis de los datos fotopleletismográficos.

A las señales obtenidas se le realiza una extracción de características, donde se analizan los valores máximos y mínimos de la señal, se le realiza un análisis de picos, donde se encuentra el valor de cada pico, el ancho y los valores pico a pico, además se obtienen los valores de RMS (*Root Mean Square* o Raíz Media Cuadrática), promedios y de desviación estándar. Estos valores se correlacionan con los valores de glucosa en sangre medidos con el glucómetro comercial Accu Chek, y con los parámetros obtenidos con el oxímetro comercial, de saturación parcial de oxígeno, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, índice de perfusión, y variabilidad del índice de perfusión; con el fin de encontrar relaciones que afectan la señal PPG y que influyen en la medición de glucosa. Los datos más relevantes se emplean para el entrenamiento de una red neuronal simple, que permite predecir los niveles de glucosa en sangre.

Adicionalmente a la detección de glucosa por señales fotopleletismográficas, se realiza un monitoreo de glucosa con sensores comerciales Accu Chek (invasivo) y FreeStyle (mínimamente invasivo), que se encuentran disponibles en el mercado. El glucómetro FreeStyle se coloca en un voluntario por 14 días, que dura su funcionamiento, los valores de glucosa se registran mediante una aplicación móvil y comunicación NFC (*Near Field Communication*). A su vez se registran los valores de glucosa con el glucómetro comercial Accu Chek en diferentes momentos del día en busca de evaluar la respuesta de ambos dispositivos. El sensor FreeStyle, actualmente es uno de los más difundidos en el mercado, por ser considerado mínimamente invasivo. Está basado un principio electroquímico

mediante reacciones enzimáticas. Mide los niveles de glucosa en el líquido intersticial mediante una aguja subcutánea, y no directamente en la sangre.

Por último, se realiza un análisis de las ventajas y limitaciones del sistema de detección propuesto, y las mejoras a futuro que permitan asegurar su eficacia y viabilidad clínica.

En este capítulo se presentó la metodología seguida para el diseño e implementación de un medidor no invasivo de glucosa. Esta metodología se ha dividido en dos etapas principales: mediciones in vitro y mediciones in vivo. Inicialmente se realizan análisis espectrales para comprender los principios físicos fundamentales que intervienen en la medición óptica de glucosa. Estos análisis permiten establecer relaciones y modelos útiles para la posterior medición in vivo utilizando señales fotopleetismográficas. En el próximo capítulo se presentan los resultados obtenidos y se discute la evaluación del sistema de medición no invasiva de glucosa propuesto.

Capítulo 4. Resultados.

En el presente capítulo, se presentan los resultados de la investigación realizada. Inicialmente se exponen los resultados de las mediciones in vitro. Se muestra el análisis espectral de disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones. Se presenta también un análisis de la influencia de la temperatura en las mediciones espectrales. En la longitud de onda de 940 nm, se muestra un análisis particular, donde existe una relación lineal entre la concentración de las muestras de glucosa y la potencia óptica detectada. Como parte de las mediciones in vitro, también se muestran los resultados del análisis de las mediciones de refracción de las muestras de glucosa a diferentes concentraciones. Posteriormente se presentan los resultados de las mediciones in vivo de glucosa a partir del prototipo diseñado, mediante la detección de señales PPG. Se realiza un análisis de la influencia de determinadas variables fisiológicas en la medición de glucosa. Se presentan los resultados de la etapa de entrenamiento, validación y prueba de las redes neuronales para inferir los niveles de glucosa. También se exponen los resultados de la evaluación del prototipo diseñado mediante métodos de análisis de errores, se utiliza el método de Bland-Altman, y el de cuadrículas de errores de Clarke. Finalmente se aborda la utilidad, limitaciones de la técnica de medición propuesta y su proyección a futuro, que demuestran la potencialidad de la técnica de medición óptica de glucosa propuesta.

El objetivo principal de nuestro proyecto de investigación se centró en diseñar un sistema de medición que permita inferir los niveles de glucosa en sangre de forma no invasiva. Para ello, utilizamos una técnica de medición basada en espectroscopia de infrarrojo cercano en transmisión, utilizando señales fotopleletismográficas. Estas señales se procesaron y se le realizó una extracción de características que facilitan su análisis. Un aspecto importante que se evidenció durante la investigación fue la influencia de otras variables fisiológicas en las señales fotopleletismográficas y que por consiguiente interfieren en la medición de glucosa. Para discriminar los niveles de glucosa de las señales obtenidas se implementó un algoritmo simple de inteligencia artificial basado en redes neuronales. Se entrenó con las características extraídas de las señales PPG y con variables fisiológicas de interés, como es el caso de la frecuencia cardiaca, el índice de perfusión y la temperatura. En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos durante la investigación,

correspondientes inicialmente a las mediciones de glucosa in vitro y luego a las mediciones de glucosa in vivo en un grupo de voluntarios.

4.1 Caracterización NIR de glucosa in vitro.

Mediante la espectroscopia de infrarrojo cercano se realiza un análisis espectral de glucosa. Según lo reportado en la literatura, la glucosa tiene absorción en longitudes de onda del infrarrojo cercano y medio, por este motivo, y dada la disponibilidad que teníamos en el laboratorio, implementamos un arreglo experimental para mediciones espectrales en el rango de 960 a 1700 nm, utilizando un espectrofotómetro comercial. Se hicieron mediciones en el rango visible, pero como la absorción de glucosa en este intervalo es muy baja, no fue evidente ninguna relación entre la absorbancia y las concentraciones de glucosa. En el rango infrarrojo se observó en determinadas longitudes de onda un comportamiento distintivo de los espectros de absorbancia en función de los cambios de concentración. El análisis espectral de glucosa permite obtener la huella espectral de este compuesto, y por consiguiente encontrar longitudes de onda que puedan ser de utilidad para mediciones in vivo, que brinden información de los niveles de glucosa en sangre de forma no invasiva.

4.1.1 Análisis espectral de glucosa en el rango de longitudes de onda 960-1700 nm en función de la concentración.

Se prepararon disoluciones de glucosa a concentraciones diferentes, agrupadas en concentraciones bajas, medias y altas, como se muestra en la Tabla 1. Se realizaron mediciones de la intensidad de luz transmitida a través de las muestras de glucosa en función de la longitud de onda, detectada con un espectrofotómetro NIR, para las concentraciones de glucosa, preparadas en el rango fisiológico de 50 a 250 mg/dl, no fueron apreciables cambios en la señal en función de los cambios de concentración, sin embargo, para concentraciones altas y medias si fueron apreciables, aunque no están completamente en el rango fisiológico nos permitieron comprender la respuesta espectral de la glucosa en parte del infrarrojo cercano.

Inicialmente, se analizan los espectros de transmisión del ruido, de la fuente DH200 de amplio rango espectral utilizada, de la cubeta de cuarzo donde se coloca la muestra a analizar, del agua y del suero fisiológico que se utiliza como solvente en las disoluciones de glucosa (Figura 18).

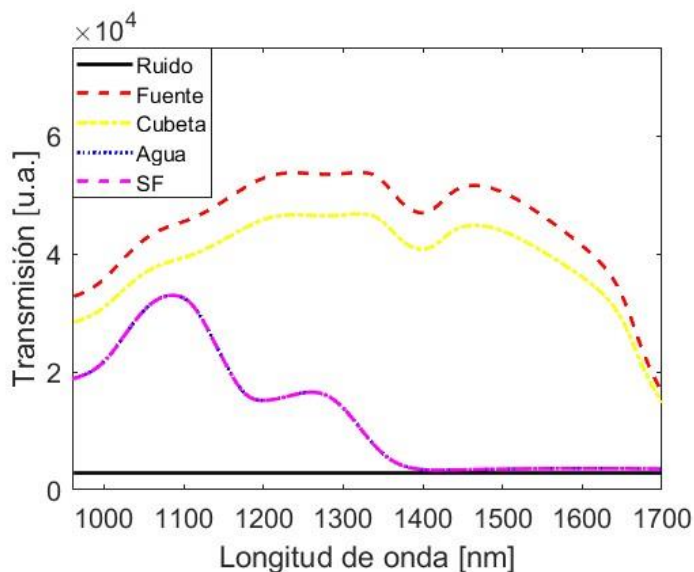


Figura 18. Espectros de transmisión para mediciones con fuente DH-2000 y espectrofotómetro NIR.

En la figura 18 se puede apreciar una disminución en el espectro de transmisión correspondiente a la cubeta de cuarzo respecto al de la fuente, que es prácticamente constante en gran parte de la región. En el caso del agua y el SF se observa un comportamiento similar en sus espectros y una disminución considerable de la transmisión, respecto a la fuente, en longitudes de onda superiores a $\lambda=1400$ nm, dado por la alta absorción que presenta el agua en esta región del infrarrojo.

Luego de caracterizar los espectros de la fuente y del SF se analizan los espectros de transmisión de las disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones. En la figura siguiente se muestran los espectros para muestras de glucosa en un rango bajo y medio de concentraciones de 100 a 2500 mg/dl. En la figura 19 a) se muestran los espectros de transmisión para todo el rango espectral para longitudes de onda de 960 a 1700 nm, y no es evidente que existan variaciones espectrales por cambios de concentración, sin embargo, en la figura 19 b) al acercarse la imagen se puede apreciar en determinadas longitudes de onda, que, si existen cambios en la señal para diferentes valores de concentración de glucosa, en este caso para una $\lambda = 1159$ nm.

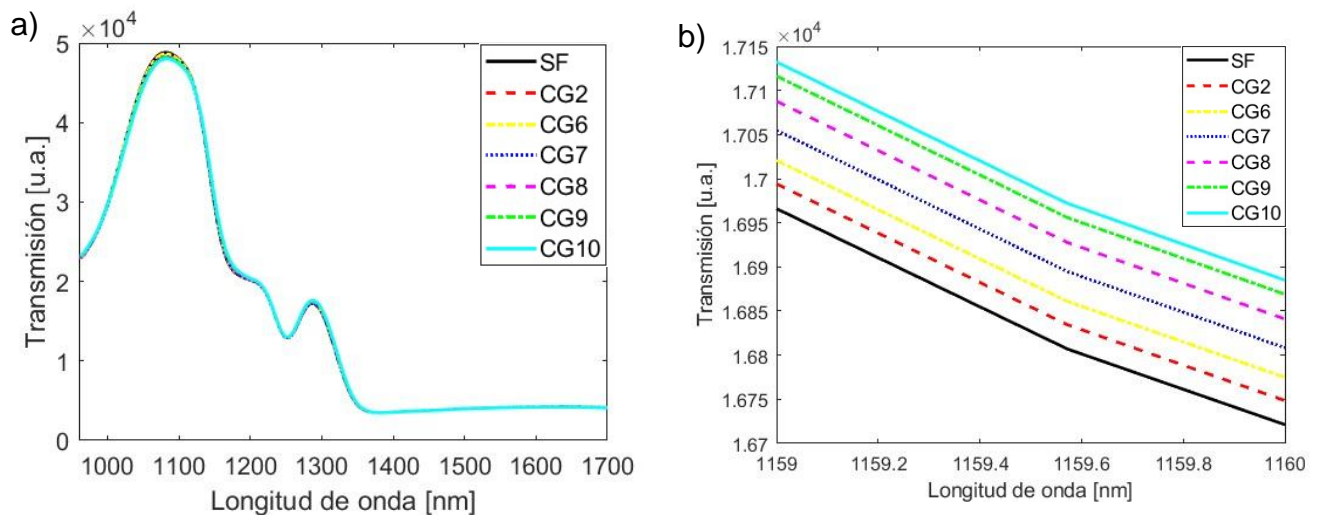


Figura 19. Espectros de transmisión para disoluciones de glucosa con CG: 100-2500 mg/dl., a) en todo el rango espectral con $\lambda_s = 960-1700$ nm, y b) en longitudes de onda alrededor de $\lambda = 1159$ nm.

A partir de los espectros de transmisión obtenidos, se determinan los espectros de absorbancia para cada disolución de glucosa con diferente concentración (Figura 20). Dada la alta absorción del SF a determinadas longitudes de onda, se decide referenciar las mediciones de glucosa respecto al SF y no a la fuente, para determinar los espectros de absorbancia, con el objetivo de caracterizar solo la absorción propia de la glucosa y no del SF.

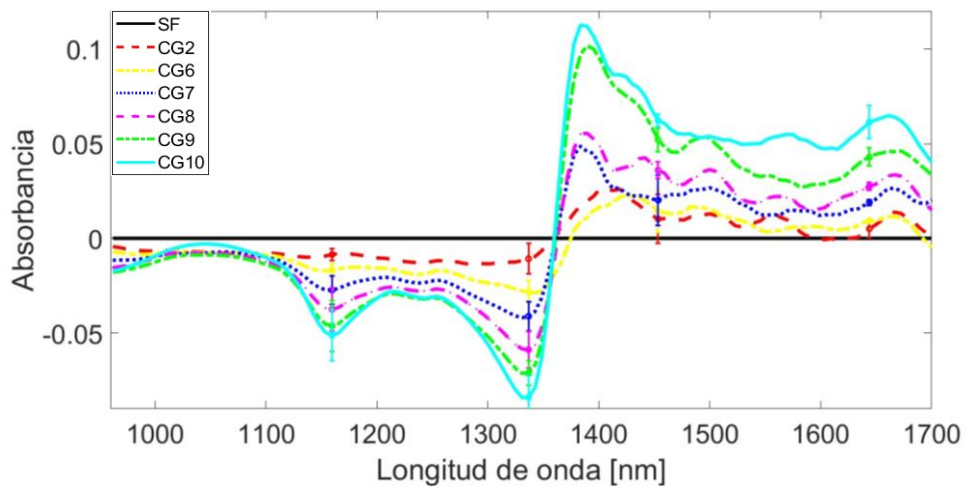


Figura 20. Espectros de absorbancia para disoluciones de glucosa con CG: 100-2500 mg/dl.

Los espectros de las disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones presentan un punto isobéptico respecto al espectro del SF alrededor de 1360 nm, por ello, al referenciar las muestras respecto al SF se observan valores de absorbancia por encima y por debajo de cero.

Se realizaron varias mediciones para corroborar reproducibilidad en las mediciones y la relación con los cambios en las concentraciones de las muestras de glucosa. Se escogen cuatro longitudes de onda, como posibles longitudes de onda de trabajo λ_t (1159 nm, 1336 nm, 1453 nm y 1643 nm), donde fueron apreciables mayores cambios de absorbancia como función de la concentración. En la tabla 2 se muestran los valores de absorbancia y las incertidumbres medidas con el montaje experimental para disoluciones in vitro de glucosa en estas cuatro longitudes de onda de trabajo.

Tabla 2. Absorbancia de las disoluciones de glucosa para longitudes de onda de trabajo.

CG \ λ(nm)	1159	1336	1453	1643
CG2	-0.008 ± 0.003	-0.011 ± 0.008	0.010 ± 0.013	0.005 ± 0.005
CG6	-0.017 ± 0.003	-0.028 ± 0.006	0.014 ± 0.011	0.009 ± 0.001
CG7	-0.027 ± 0.008	-0.041 ± 0.008	0.020 ± 0.013	0.019 ± 0.002
CG8	-0.038 ± 0.011	-0.059 ± 0.009	0.036 ± 0.004	0.027 ± 0.002
CG9	-0.046 ± 0.014	-0.071 ± 0.007	0.052 ± 0.006	0.043 ± 0.005
CG10	-0.051 ± 0.014	-0.084 ± 0.011	0.062 ± 0.003	0.061 ± 0.009

En las longitudes de ondas de trabajo seleccionadas, se encontró una relación lineal entre la absorbancia de las muestras y el aumento de la concentración de glucosa como se muestra en la Figura 21.

La relación entre los valores de absorbancia y las concentraciones de glucosa se puede modelar mediante la ecuación lineal (3), donde A: representa el valor de absorbancia medida, c: el valor de concentración de glucosa, s: la pendiente de la recta y g: el intercepto con el eje de las ordenadas. Los valores de estos coeficientes generales se muestran en la tabla 3, correspondientes a cada λ_t .

$$A = s \cdot c + g \quad (3)$$

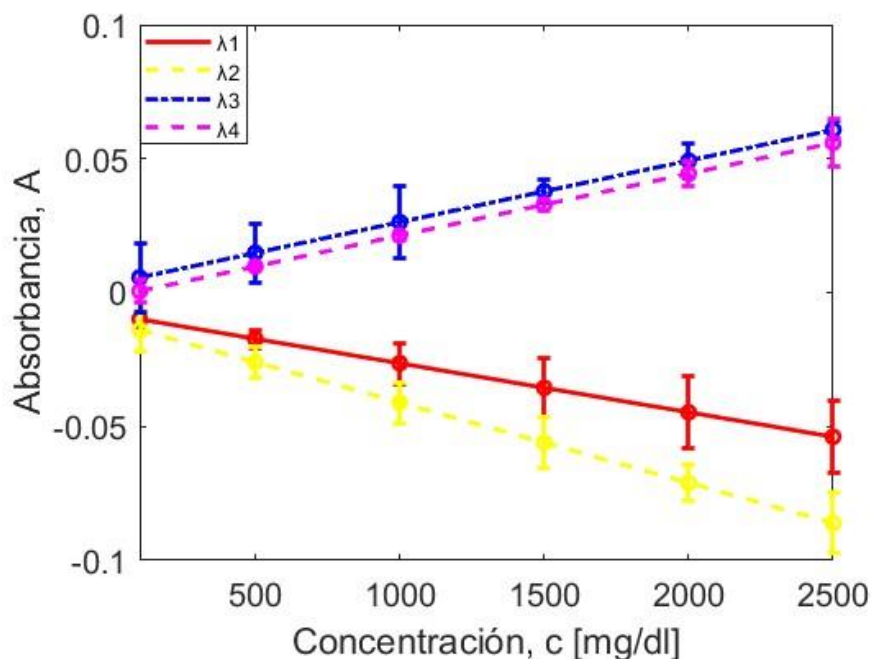


Figura 21. Mediciones de absorbancia para diferentes concentraciones de glucosa en el rango medio (representado por los puntos), las líneas representan el modelo lineal para cada λ_t .

Tabla 3. Valores de los coeficientes generales del modelo lineal (3) para cada λ_t .

λ_s (nm)	Concentraciones medias			Concentraciones altas		
	s [mg/dl]	g	R ²	s [mg/dl]	g	R ²
$\lambda_1=1159.57$	$-1.8 \cdot 10^{-05}$	-0.008	0.9885	$-1.8 \cdot 10^{-05}$	-0.004	0.9964
$\lambda_2=1336.71$	$-3.0 \cdot 10^{-05}$	-0.011	0.9928	$-3.5 \cdot 10^{-05}$	0.033	0.9979
$\lambda_3=1453.49$	$2.3 \cdot 10^{-05}$	0.003	0.968	$7.9 \cdot 10^{-05}$	-0.019	0.9411
$\lambda_4=1643.87$	$2.3 \cdot 10^{-05}$	-0.002	0.962	$1.3 \cdot 10^{-05}$	0.016	0.9835

Para concentraciones bajas de glucosa no fue posible encontrar relaciones lineales entre los valores de absorbancia y la concentración. Para concentraciones altas y medias, en las longitudes de onda de trabajo se obtienen relaciones lineales con un buen coeficiente de ajuste (R^2), y los resultados son similares en ambos grupos de muestras

4.1.2 Caracterización espectral para variaciones de temperatura.

Se implementó un montaje con un control de temperatura para realizar mediciones espectrales con cambios de temperatura hasta 36 °C que corresponde a la temperatura

corporal. Se realiza con el objetivo de analizar como los cambios de temperatura afectan la medición espectral de glucosa y en cuales longitudes de onda existe una mayor dependencia con los cambios de temperatura.

Inicialmente, se analizaron las variaciones en los espectros de absorbancia por cambios de temperatura en una muestra de suero fisiológico (Figura 22 a). Luego se comienzan a analizar las variaciones por temperatura en muestras de glucosa a una determinada concentración, comenzando por la concentración de 100 mg/dl (Figura 22 b). En todos los casos se observa un comportamiento similar a determinadas longitudes de onda.

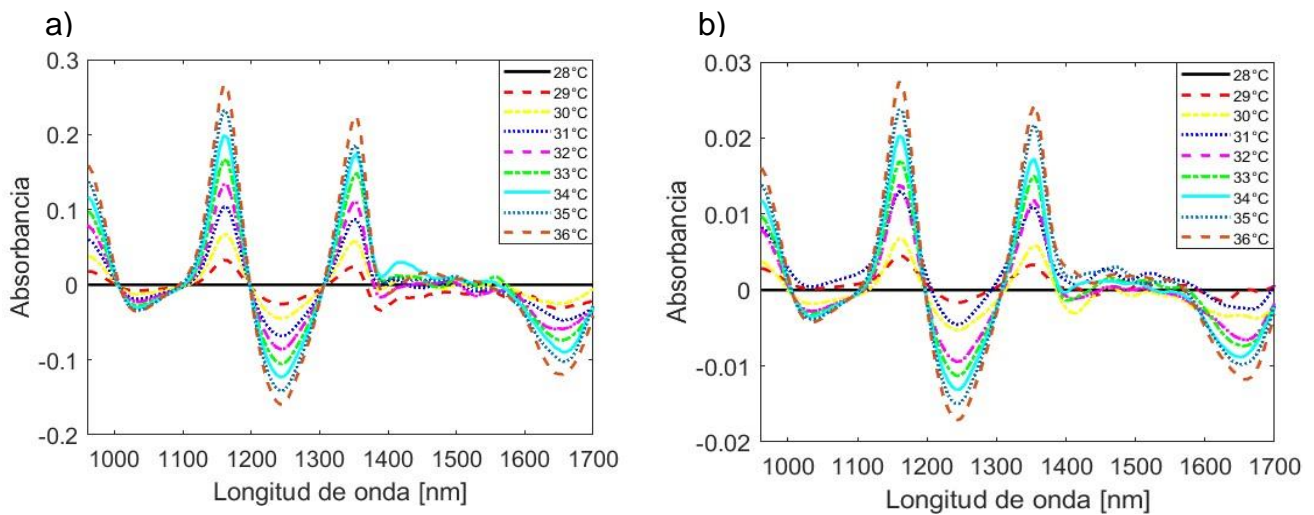


Figura 22. Caracterización espectral respecto a variaciones de temperatura para a) SF, y b) disolución de glucosa con CG2 = 100 mg/dl.

En todos los casos analizados, se observa que en ciertas longitudes de onda existe una relación lineal entre los valores de absorbancia y los cambios con temperatura. En la Figura 23 se muestran los modelos de ajuste lineal obtenidos para concentraciones de 100, 1000 y 2000 mg/dl respectivamente. En la tabla 4 se muestran los valores de los coeficientes de los modelos de ajuste obtenidos.

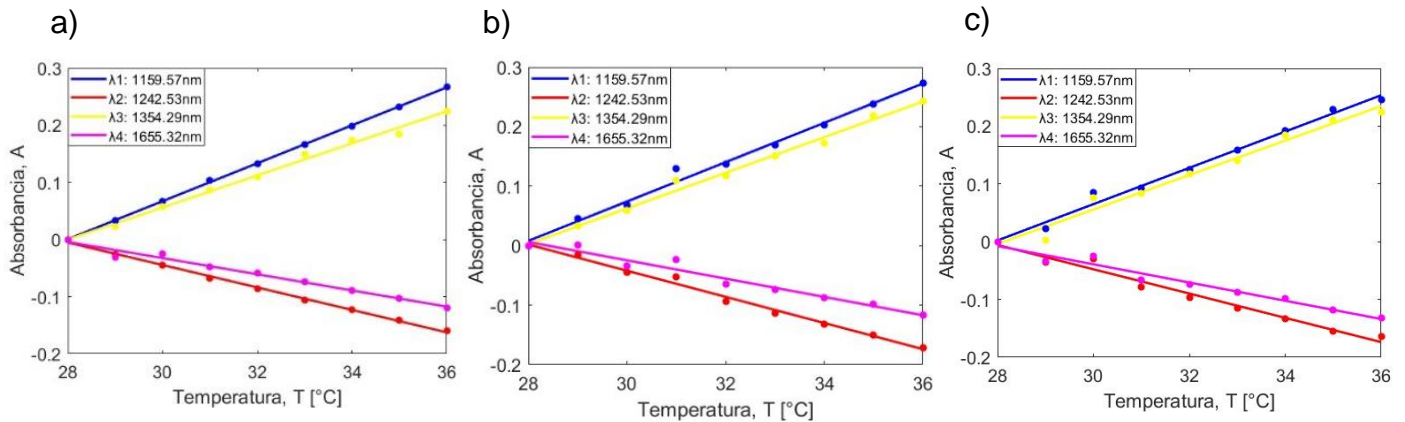


Figura 23. Modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la temperatura en determinadas λ para: a) disolución de glucosa CG2=100 mg/dl, b) disolución de glucosa CG7=1000 mg/dl, y c) disolución de glucosa CG9=2000 mg/dl.

Los modelos obtenidos anteriormente se representan en una misma gráfica (Figura 24) con el objetivo de demostrar que en todos los casos existe una relación lineal con los cambios de temperatura y que el comportamiento es similar para muestras con diferentes concentraciones de glucosa.

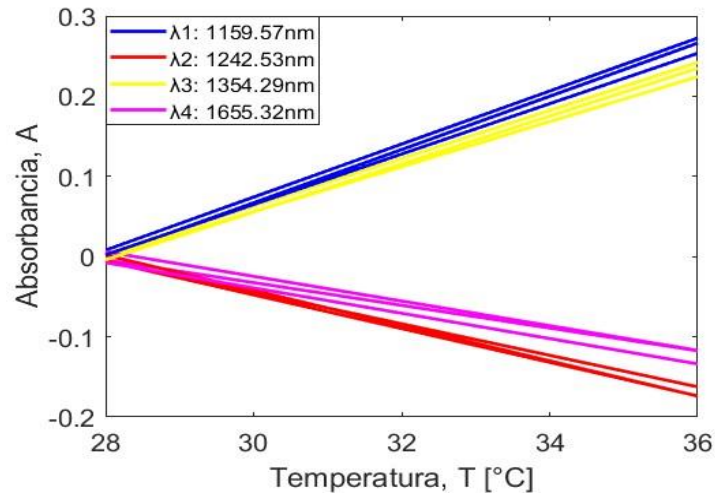


Figura 24. Modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la temperatura para disoluciones de glucosa con diferentes concentraciones.

En la siguiente tabla se observan los valores de la pendiente y de R^2 para cada muestra analizada, que para todos los casos presenta valores similares a determinadas longitudes de onda.

Tabla 4. Valores de los modelos de ajuste lineal para cambios con temperatura.

λ_s (nm)	Pendiente				R^2			
	SF	CG2:100 mg/dl	CG7:100 0 mg/dl	CG9:200 0 mg/dl	SF2	CG2:10 0 mg/dl	CG7:100 0 mg/dl	CG9:200 0 mg/dl
1159.57	0.033	0.033	0.031	0.035	0.9998	0.9900	0.9893	0.9995
1242.53	- 0.02	- 0.022	- 0.021	- 0.02	0.9973	0.9910	0.9739	0.9976
1354.29	0.028	0.03	0.03	0.03	0.9942	0.9917	0.9774	0.9938
1655.32	- 0.014	- 0.015	- 0.016	- 0.014	0.9805	0.9590	0.9641	0.9794

No se reportan valores de incertidumbre, porque dado el tiempo y la complejidad de realizar mediciones con cambios de temperatura, solo se realizó una medición para cada muestra de glucosa.

De las gráficas de temperatura se puede apreciar que existe una influencia significativa en los espectros medidos por variaciones de temperatura. Para las tres muestras de glucosa hay un comportamiento similar, donde se observa una relación lineal, a esas longitudes de onda (1159.57, 1242.53, 1354.29 y 1655.32 nm).

4.1.3 Análisis espectral de glucosa a temperatura controlada en función de la concentración.

A partir del análisis realizado en la sección 4.1.2 sobre las variaciones espectrales provocadas por la temperatura, se decide realizar mediciones a temperatura controlada en 36 °C, que es la temperatura corporal promedio, variando los valores de la concentración de glucosa (Figura 25).

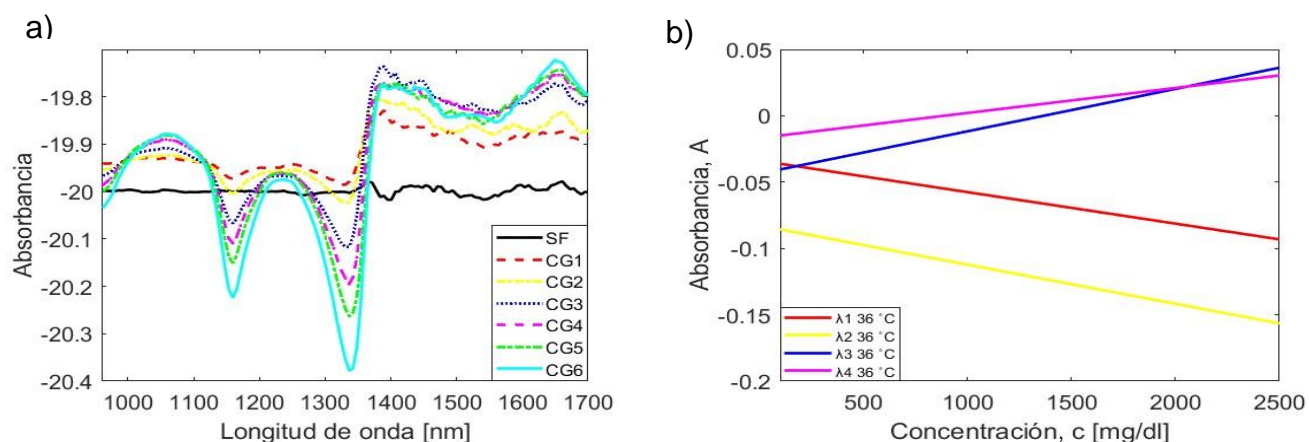


Figura 25. Análisis de las muestras de glucosa con temperatura controlada a 36 °C, para concentraciones medias entre 100 y 2500 mg/dl). a) Espectros de absorbancia de

disoluciones de glucosa, b) modelos de ajuste lineal entre la absorbancia y la concentración a temperatura controlada.

Tabla 5. Valores de pendiente y coeficiente de ajuste (R^2) para los modelos lineales obtenidos a temperatura controlada para determinadas λ_s

λ	Concentraciones bajas				Concentraciones altas			
	Pendiente		R^2		Pendiente		R^2	
	T 36 °C	Ta	T 36 °C	Ta	T 36 °C	Ta	T 36 °C	Ta
λ_1	$-2.4 \cdot 10^{-05}$	$1.8 \cdot 10^{-05}$	0.9666	0.9885	$-2.7 \cdot 10^{-05}$	$-2.3 \cdot 10^{-05}$	0.9927	0.9814
λ_2	$2.9 \cdot 10^{-05}$	$-3.0 \cdot 10^{-05}$	0.9647	0.9928	$-4.3 \cdot 10^{-05}$	$-3.9 \cdot 10^{-05}$	0.9957	0.9952
λ_3	$3.2 \cdot 10^{-05}$	$2.3 \cdot 10^{-05}$	0.9688	0.9680	$9.3 \cdot 10^{-05}$	$1.1 \cdot 10^{-05}$	0.8849	0.7571
λ_4	$1.9 \cdot 10^{-05}$	$2.3 \cdot 10^{-05}$	0.9059	0.9620	$1.6 \cdot 10^{-05}$	$1.2 \cdot 10^{-05}$	0.877	0.8591

En determinadas longitudes de onda se aprecia mejor comportamiento a 36 °C, fundamentalmente para concentraciones altas. Se hace difícil garantizar reproducibilidad en las mediciones a un valor de temperatura en 36 °C exactamente. Del análisis de temperatura se comprobó la influencia que puede tener en los espectros de absorbancia en las muestras medidas de glucosa in vitro, por lo que deber ser una variable a tener en cuenta.

En el análisis realizado tanto a temperatura ambiente como a temperatura controlada, se observaron cambios espectrales en función de los cambios de concentración en determinadas longitudes de onda (1159 nm, 1336 nm, 1453 nm y 1643 nm), por lo que estas longitudes de onda se pueden considerar como posibles longitudes de onda de operación, sin embargo, creemos que la longitud de onda de 1159 nm no es recomendable, porque ocurren cambios tanto por concentración como por temperatura, lo cual puede inducir errores en la medición, las otras tres longitudes de onda se pueden probar para mediciones in vivo, pero teniendo en cuenta la alta absorción de luz que hay en el tejido a ciertas longitudes de onda por el alto contenido de agua que hay.

4.1.4 Análisis de la potencia óptica medida a través de muestras de glucosa a para $\lambda = 940\text{nm}$.

El análisis espectral realizado anteriormente solo abarca el rango espectral de longitudes de onda de 960 a 1700 nm, sin embargo la longitud de onda de 940 nm resulta de interés, según lo reportado en la literatura en esta longitud de onda hay absorción de glucosa y es ampliamente utilizada para mediciones in vivo. Los espectrofotómetros con que disponemos

en el laboratorio no tienen la sensibilidad suficiente para medir esta longitud de onda en específico. Al ser un valor puntual que se desea analizar dentro de todo el espectro electromagnético, se decide implementar un montaje para mediciones de potencia. Se utilizó un LED a 940 nm para hacer mediciones de potencia con fotodetector de Si con un rango de detección de 400-1100 nm. Los valores de potencia medidos se muestran en la Figura 26.

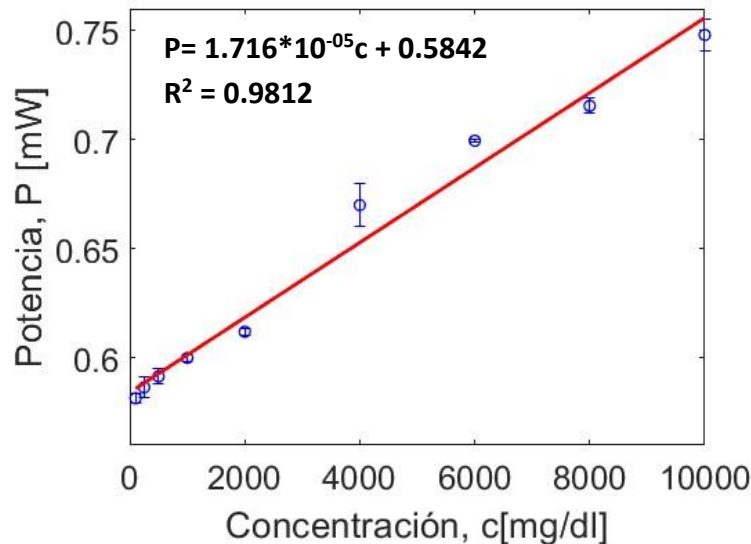


Figura 26. Mediciones de potencia con LED a $\lambda = 940$ nm, se muestran datos medidos y el modelo de ajuste lineal.

Se observa una relación lineal entre la potencia detectada y la concentración de glucosa, a concentraciones bajas esta relación no es evidente, pero analizando todo el conjunto de valores se logra un modelo de ajuste lineal con un coeficiente de 98.12 %, lo que evidencia que los cambios en las concentraciones de las muestras modifican la respuesta óptica de la glucosa en la longitud de onda de 940 nm, por lo cual puede ser una longitud de onda de trabajo para mediciones in vivo.

4.1.5 Caracterización de la refracción en función de la concentración de glucosa.

Al interactuar la luz con la materia ocurren diferentes fenómenos físicos, como reflexión, transmisión, absorción o esparcimiento, estos pueden ocurrir o no, en mayor o menor medida en dependencia de las características propias de la sustancia con las que se está interactuando. El análisis previo estuvo centrado en caracterizar la absorbancia de las disoluciones de glucosa a diferentes concentraciones, sin embargo, en ciertas longitudes de

onda se observa una disminución de la absorbancia que se puede relacionar con un aumento de la intensidad de luz transmitida. Esto se puede explicar analizando la parte real del índice de refracción. Para estudiar el índice de refracción de las muestras de glucosa a diferentes concentraciones, utilizamos un refractómetro comercial Abbe. El refractómetro Abbe opera a 589.3 nm (rango de medición de 1,300 - 1,700 nD), con una precisión de ± 0.0002 . Los datos del índice de refracción se anotan y se grafican en función de la concentración de glucosa para una $\lambda = 589$ nm, y para una $\lambda = 940$ nm (Figura 27). Se observa que un aumento en la concentración en las disoluciones de glucosa conlleva a un aumento del índice de refracción desde 1.332 hasta 1.350 nD aproximadamente. Las muestras de glucosa se colocan en una cubeta de cuarzo cuyo índice de refracción es de 1.544 nD, por lo cual, al aumentar el índice de refracción de la muestra, disminuye el contraste de índice de refracción entre la cubeta y la disolución de glucosa, lo cual favorece la transmisión de luz a través de la muestra.

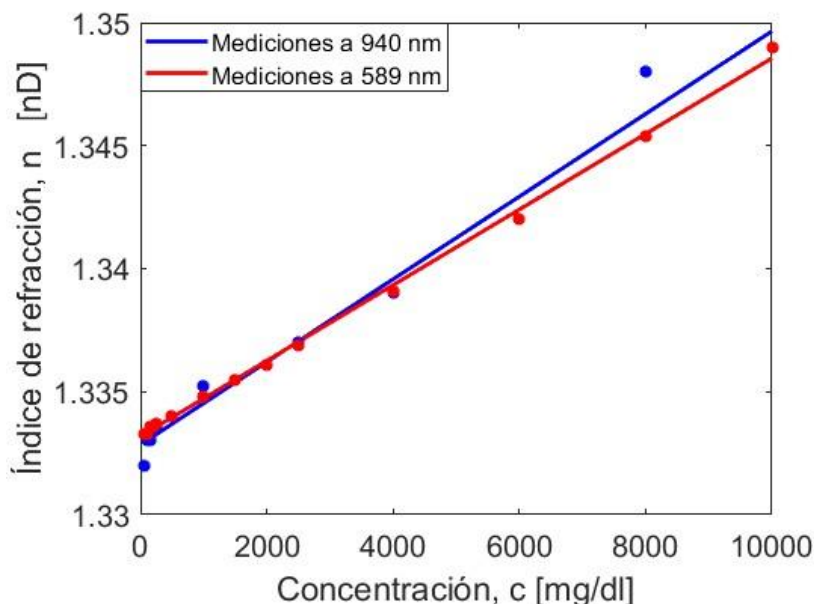


Figura 27. Medición del índice de refracción de disoluciones de glucosa a diferente concentración para $\lambda_1 = 589$ nm y $\lambda_2 = 940$ nm.

Los valores de los coeficientes de los modelos de ajuste obtenidos se muestran en la tabla 6, y se corresponden con la ecuación lineal (4), donde n representa el valor del índice de refracción, m es la pendiente de los modelos de ajuste lineal, p el intercepto con el eje de las ordenadas y c la concentración de las disoluciones de glucosa.

$$n = m \cdot c + p$$

(4)

Tabla 6. Valores de los coeficientes del modelo lineal (4) para cada λ .

λ_s (nm)	Todas las concentraciones		
	m [mg/dl]	p	R ²
$\lambda_1 = 589$	1.5e-06	1.333	0.9985
$\lambda_2 = 940$	1.6e-06	1.333	0.9842

En la Figura 26 se muestra la variación del índice de refracción en función de la concentración de glucosa. Se obtiene un modelo lineal que relaciona ambas variables, con un coeficiente de ajuste lineal de 99.85 % para una $\lambda_1 = 589$ nm, y de 98.42 % para $\lambda_2 = 940$ nm.

Para concentraciones bajas no fue evidente una relación lineal, sin embargo, para concentraciones entre 100 y 500 mg/dl, que se encuentran en el rango biológico, se obtiene un ajuste lineal de 95.52%.

El aumento del índice de refracción disminuye el desajuste de índice de refracción entre las muestras in vitro de glucosa y la cubeta de cuarzo, lo cual contribuye a mejorar la transmisión de luz.

En esta sección del capítulo se realizó un análisis in vitro de muestras de glucosa a diferentes concentraciones. A bajas concentraciones no fue posible alcanzar con nuestro montaje la sensibilidad necesaria para apreciar cambios significativos, pero a concentraciones medias y altas, si se apreció a determinadas longitudes de onda una relación lineal entre los valores de absorbancia y las concentraciones de glucosa con coeficientes de ajuste entre 94.11 % y 99.64 %. Como parte de las mediciones in vitro de disoluciones de glucosa se analizó la influencia que tiene la temperatura en las mediciones de glucosa y se encontró que existe una alta dependencia lineal de los valores de absorbancia respecto a cambios de temperatura a determinadas λ_s , con valores de ajuste lineal entre 95.90 % y 99.98 %. También se analizó la relación entre las concentraciones de glucosa y el índice de refracción de las muestras parte real en la longitud de onda típica del refractómetro Abbe de 589 nm y en la longitud de onda de interés de 940 nm, en ambos casos se encontró una dependencia lineal entre ambas variables con coeficientes de ajuste lineal de 99.85 % y 98.42 % respectivamente.

Las mediciones in vitro permitieron comprender los fenómenos físicos que intervienen en la medición óptica de glucosa, lo cual sienta las bases para las mediciones in vivo. Además, permitió analizar descriptores de λ s que pueden ser de interés en las mediciones de glucosa.

4.2 Implementación del sistema de medición de glucosa in vivo.

Luego de analizar el comportamiento óptico de muestras de glucosa in vitro, se desarrolló el diseño e implementación de un sistema de medición de glucosa no invasiva, a partir de señales fotopleletismográficas detectadas en transmitancia a través del dedo.

4.2.1 Detector Fotopleletismográfico.

Un detector fotopleletismográfico permite obtener señales PPG que contienen información de determinados parámetros fisiológicos, entre los que se encuentra el nivel de glucosa en sangre. En nuestro caso, se utilizó un led con una longitud de onda central de 940 nm, y un fotodetector que tiene buena sensibilidad a esta longitud de onda. El fotodetector recibe la luz que se transmite a través del dedo y entrega una salida de corriente proporcional a la intensidad de luz que detecta. Se implementó una etapa de transimpedancia que convierte esta corriente en un voltaje proporcional, pero que se encuentra en el orden de unos pocos milivolts, por lo que fue necesario una etapa de amplificación. Se implementaron dos etapas de filtrado para eliminar componentes de frecuencia indeseadas: un filtro pasa bandas y un filtro supresor de bandas. El filtro pasa bandas permitió el paso de frecuencias entre 0.4 y 4.8 Hz, entre las que se encuentra el rango de la frecuencia cardiaca, que es una de las componentes principales de la señal PPG. El filtro supresor de bandas (Notch) logra eliminar la componente de 60 Hz que representa un ruido significativo para la señal.

A partir del sistema de medición diseñado se obtienen señales PPG con buena relación señal a ruido, se probó inicialmente con un simulador de signos vitales y luego se realizaron mediciones en un grupo de voluntarios.

4.2.2 Obtención de señales fotopleletismográficas.

Luego de realizar pruebas de funcionamiento del sistema de detección, se realizaron las primeras pruebas en un grupo de voluntarios bajo consentimiento informado, para obtener señales fotopleletismográficas, que contienen información de diferentes variables fisiológicas, entre ellas la glucosa, que constituye nuestra variable de interés. Se tomaron señales PPG en tres momentos diferentes (ayuno, una hora de desayuno, y dos horas de desayuno), con el objetivo de obtener señales PPG que representen de niveles de glucosa diferentes (Figura 28).

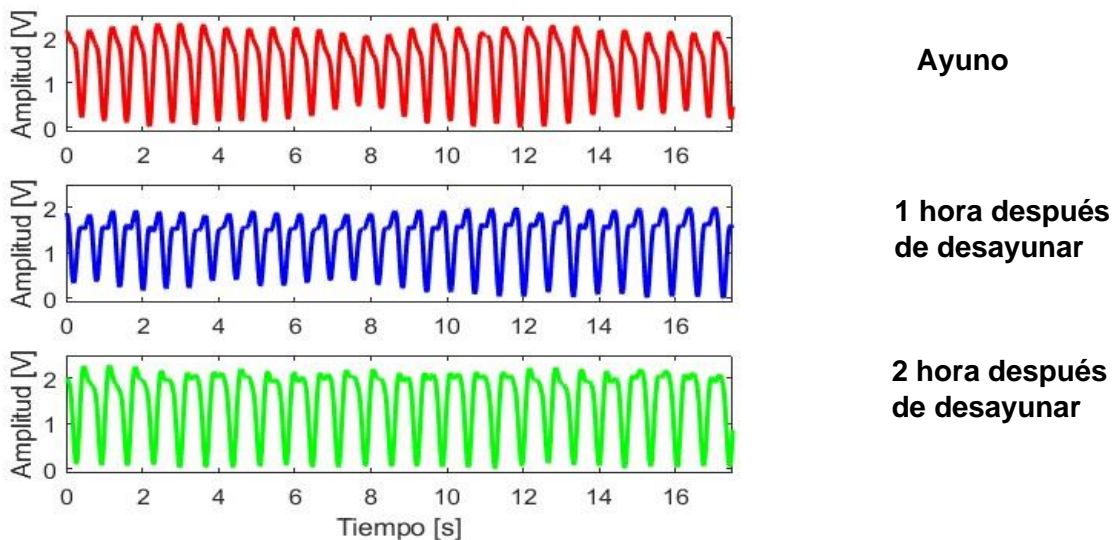


Figura 28. Señales fotopleletismográficas medidas en el Voluntario 1

4.2.3 Análisis de señales fotopleletismográficas.

Hacia una parametrización de las señales obtenidas se implementó un algoritmo de detección de picos (Figura 29), a partir del cual se extraen una serie de características. Se determinaron los valores máximos de la señal, los valores de los picos, valores pico a pico, el ancho de los picos, distancia pico a pico, además se determinaron los valores promedios, RMS y desviación estándar, a partir de las señales PPG. Estos datos se almacenan en una tabla de características para su posterior análisis. Adicionalmente para cada grupo de medición se midió el nivel de glucosa en sangre con un glucómetro comercial basado en reacciones enzimáticas (Accu Chek). Para cada momento de medición se tomaron varias señales PPG con el objetivo de determinar repetibilidad en las mediciones y disminuir el error. En el Anexo F se muestran las características sociodemográficas de los participantes y el consentimiento informado.

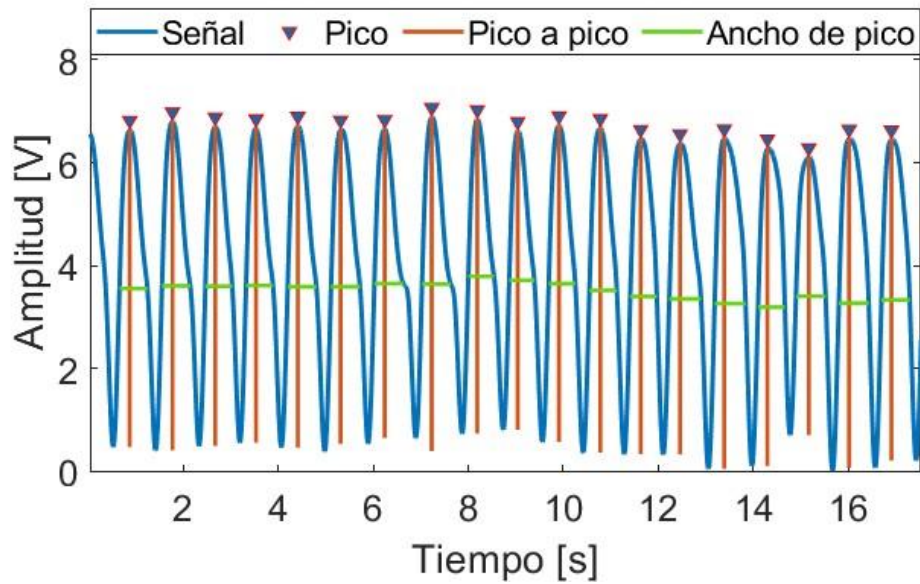


Figura 29. Análisis de picos de señal PPG para extraer características, como el valor de los picos, del ancho de los picos y el valor pico a pico.

Inicialmente se trataron de encontrar modelos de relación lineal entre los valores de glucosa en sangre, medidos con el glucómetro comercial, y las características extraídas de la señal (Figura 30). Sin embargo, la relación entre los niveles de glucosa en la sangre y las características de la señal PPG no es evidente, ni se puede apreciar como un modelo de regresión lineal, dado fundamentalmente por la influencia que existe en la señal por otras variables fisiológicas.

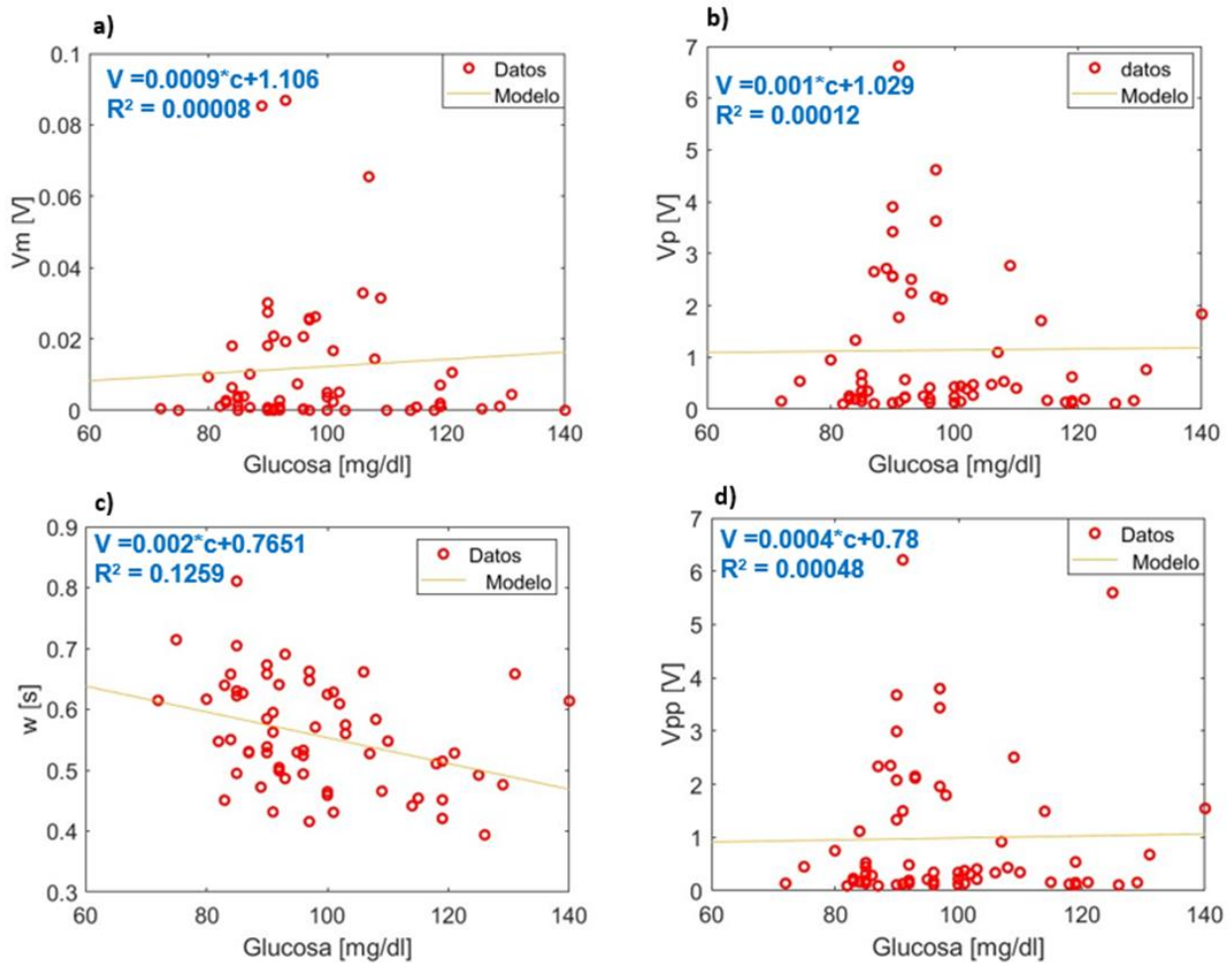


Figura 30. Relación entre la glucosa y características de la señal PPG como a) valor máximo (Vm), b) Valor promedio de los picos (Vp), c) ancho de los picos (w), y d) valor pico a pico (Vpp).

En los modelos de ajuste se puede apreciar que no existe relación lineal entre la glucosa y las características de la señal.

En determinado caso particular, como en la medición del voluntario número 3 (con valores altos y estables de índice de perfusión alrededor de 8 %), si fue posible encontrar una relación entre los valores máximos de la señal y el nivel de glucosa (Figura 31). Sin embargo, en la mayoría de los casos no fue evidente esta relación dada la influencia de otros factores que afectan la señal PPG, como es el caso del voluntario 4 (Con valores de índice de perfusión alrededor de 0.5 %) donde no se aprecia relación alguna entre los niveles de glucosa y las características de la señal PPG.

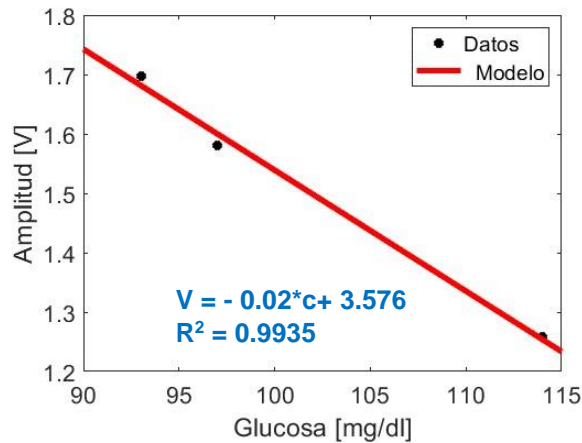


Figura 31. Modelo de ajuste lineal entre el valor máximo de las señales PPG y los niveles de glucosa para el voluntario 3.

En la figura 31 se observa una relación lineal entre ambos parámetros con un ajuste del 99.35 %, al aumentar el nivel de glucosa disminuye el valor de voltaje medido, lo cual está relacionado con una mayor absorción de luz por las moléculas de glucosa en sangre. No en todos los voluntarios se observó un comportamiento lineal con un buen ajuste, dado que existen otras variables fisiológicas que influyen en la medición, y afectan la forma de la señal PPG.

4.2.4 Caracterización de variables fisiológicas que afectan la señal fotopleletismográfica.

Las señales fotopleletismográficas contienen información de diferentes variables fisiológicas, como la frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), e índice de perfusión (IP), etc. Estas variables pueden afectar la medición de glucosa, porque se infiere a partir de esta misma señal PPG. En nuestro caso, para hacer un análisis crítico de la influencia que pueden tener estas variables en la señal, decidimos medirlas adicionalmente con un oxímetro comercial y guardar los datos para su análisis. De este análisis se pudo evidenciar que la FC tiene relación con la distancia entre los picos, y con el ancho de los picos de la señal PPG. El IP y la temperatura de las manos están relacionados con los valores máximos, valores pico y pico a pico de la señal (Figura 32).

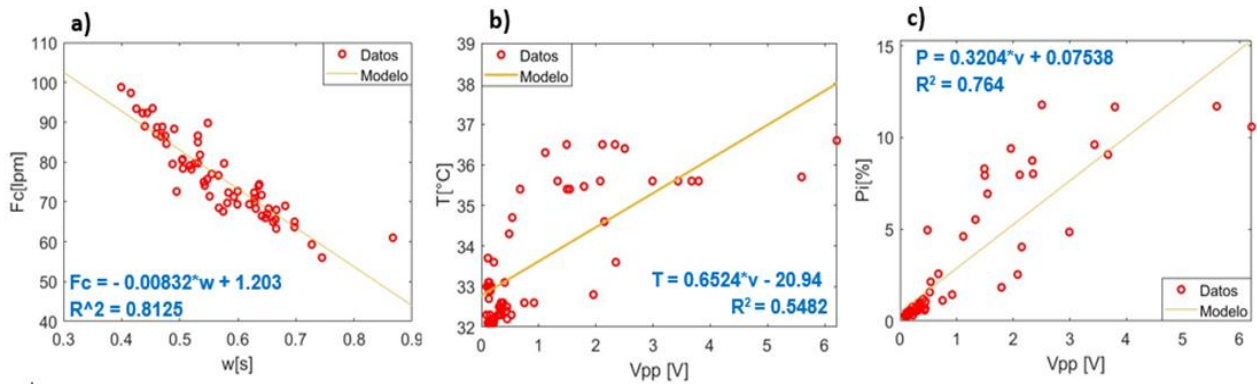


Figura 32. Modelos de ajuste lineal entre variables fisiológicas y características de la señal, a) Fc en función del ancho de los picos, b) Temperatura en función del valor pico a pico y c) índice de perfusión en función de valor pico a pico de la señal.

Índice de perfusión

A partir del análisis de las señales PPG se comprobó que el índice de perfusión es uno de los parámetros que afecta la forma de la señal, modificando significativamente la amplitud de la señal. Se encontró que está relacionado con los valores máximos, valores pico y valores pico a pico de la señal. En la Figura 33 a), se representa la amplitud de tres señales PPG en función del tiempo, con diferentes valores de IP: bajo (0.36%), medio (5.1%) y alto (12%). En la Figura 33 b) se muestran los valores máximos promedios, de seis señales PPG con mismo índice de perfusión: bajo, medio y alto (0.36%, 5.1%, 12% respectivamente). Los valores del índice de perfusión para cada conjunto de señales se agrupan en bajos, medios y altos (representado con los colores: azul, verde y rojo respectivamente).

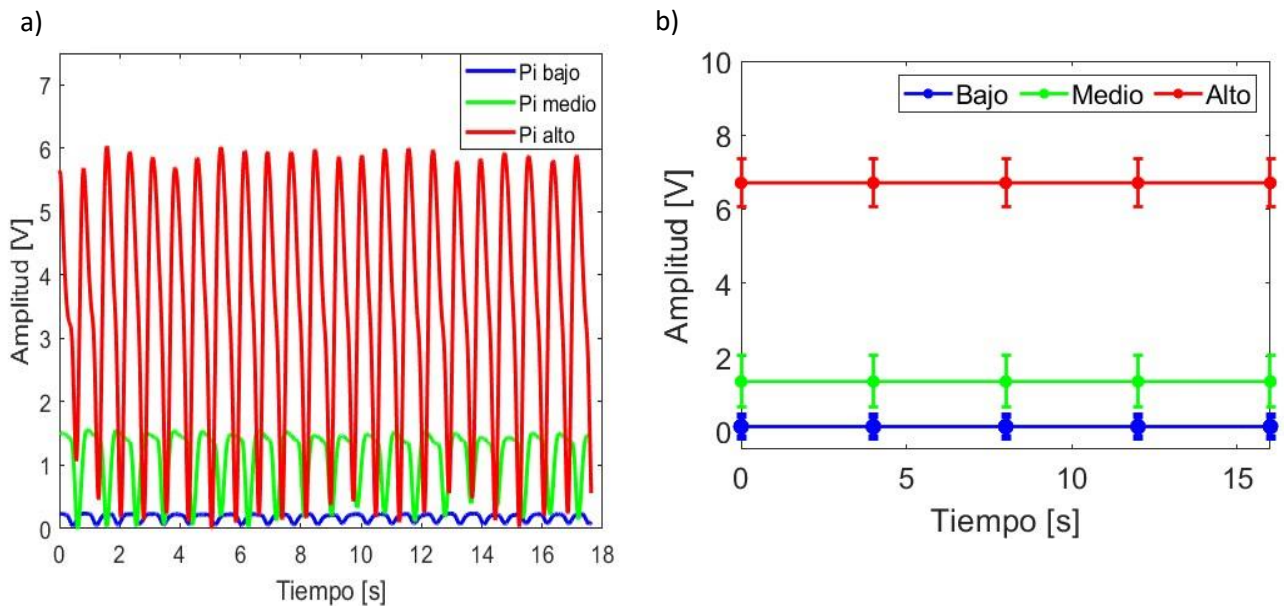


Figura 33. Variación en el IP bajo, medio y alto, en a) Señal PPG, b) promedio de valores máximos de señales PPG medidas con IP bajo, medio y alto.

A partir de las figuras anteriores se puede inferir que al aumentar el índice de perfusión aumenta la amplitud de la señal PPG, y que existe una dependencia directa entre ambas variables.

Frecuencia respiratoria

Otra variable fisiológica de interés, que modifica sustancialmente la señal PPG, es la frecuencia respiratoria. Esta variable modula la señal tanto en su amplitud, su línea base y ancho de los picos (aunque no fue posible encontrar una relación directa entre el valor de FR medido con el oxímetro comercial, y las características extraídas de la señal PPG obtenida con nuestro dispositivo).

En determinadas señales PPG se observaron cambios en la amplitud y la frecuencia de la señal, que inferimos podían estar asociados a cambios dados por la FR. Para realizar una mejor caracterización de esta variable, se tomaron mediciones de señales PPG donde el voluntario número 5 modificaba su frecuencia respiratoria en baja, media y alta (Figura 34), al variar la respiración fue posible encontrar una relación entre los cambios de respiración y los cambios en la señal. Esta variable debe ser un parámetro a tener en cuenta en el momento de tomar las señales PPG para mediciones de glucosa.

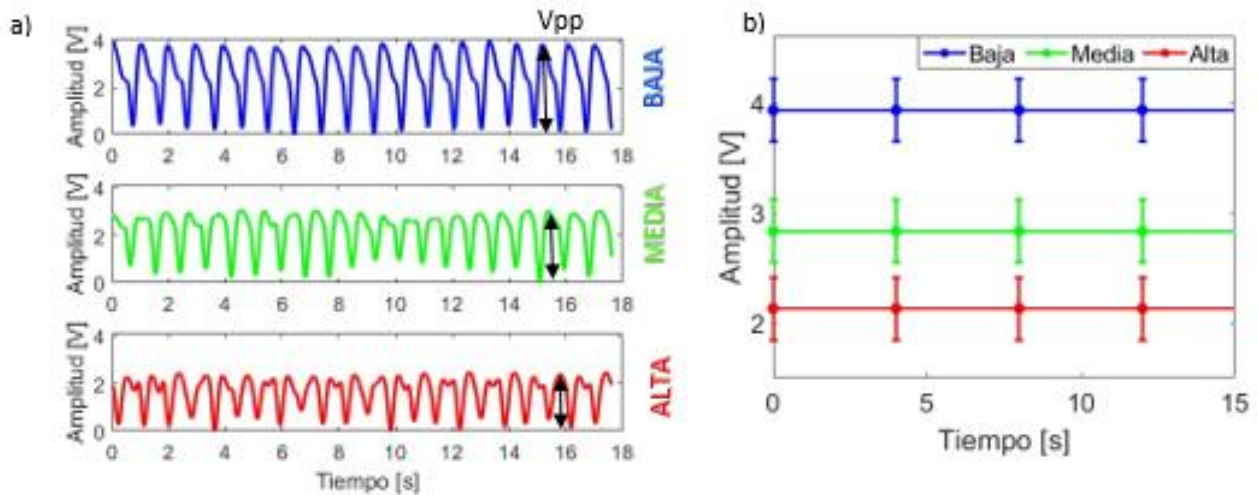


Figura 34. Variaciones de respiración baja, media y alta, a) Señales fotoplethysmográfica del voluntario número 5, b) promedio de los valores pico de 10 señales medidas a respiración baja, 10 a respiración media y 10 a respiración alta.

Se realizaron pruebas para analizar como la frecuencia respiratoria puede modificar la señal PPG. Se tomaron diez señales manteniendo una frecuencia respiratoria baja, media y alta respectivamente. En la figura 34 a) se puede apreciar que al variar la frecuencia respiratoria la forma de la señal fotoplethysmográfica se modifica significativamente, cambian los valores pico a pico de la señal y su frecuencia. En LA Figura 34 b) se observa que los valores pico de las señales medidas se agrupan según sea la frecuencia respiratoria: baja, media, o alta.

Temperatura

Como vimos en la sección 4.1 la temperatura es una variable de interés en las mediciones de glucosa, por tal motivo se midió con un pirómetro comercial, la temperatura corporal (medida en el cuello) y luego la temperatura de las manos antes de cada medición de señales PPG.

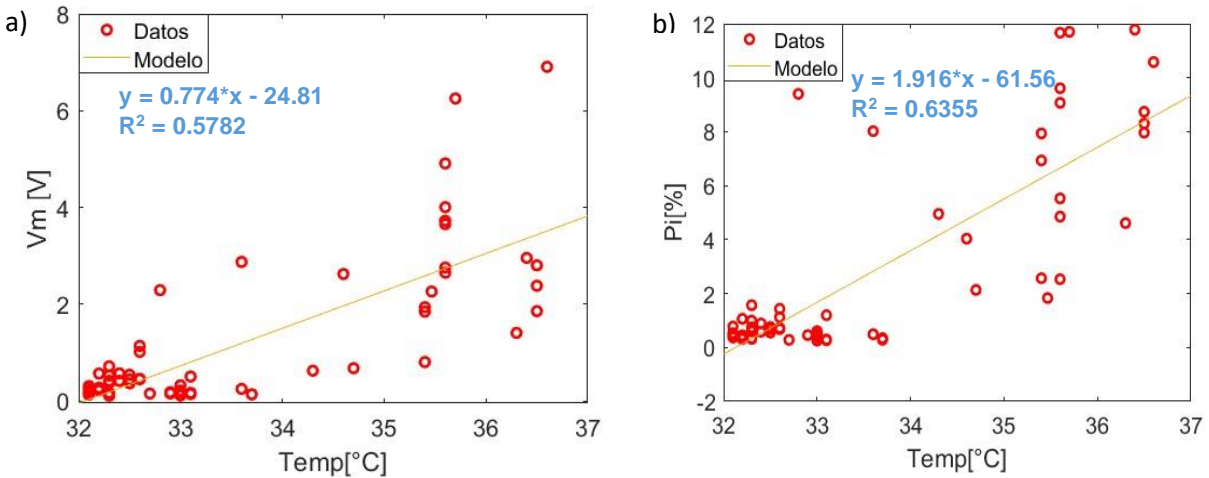


Figura 35. Relación de la temperatura de las manos con a) el valor máximo de señales PPG, y b) con el índice de perfusión medido con oxímetro comercial.

Aunque los coeficientes de ajuste no son tan elevados, se puede apreciar cierta relación entre la temperatura en las manos, la amplitud de la señal PPG, y el índice de perfusión, por este motivo estas variables deben tenerse en cuenta en el momento de determinar los niveles de glucosa en sangre a partir de las señales PPG.

Para determinadas variables es obvia la relación que existe con determinadas características de la señal, pero para la glucosa no es evidente una relación lineal que permita encontrar un modelo simple para representar el fenómeno, por tal motivo se hace necesario implementar métodos más robustos de procesamiento de datos y un algoritmo simple de inteligencia artificial, que permita inferir los valores de glucosa a partir de la información de la señal PPG.

4.3 Análisis de datos. Algoritmo de inteligencia artificial.

Discriminar los niveles de glucosa a partir de señales fotopletoislográficas no se logra de forma trivial, para ello se hace necesario recurrir a algoritmos de inteligencia artificial. Como vimos en secciones anteriores (capítulo 4.2.4), existen diferentes variables fisiológicas que influyen en la medición, para un correcto funcionamiento de un medidor de glucosa, se debe minimizar la influencia de las demás variables fisiológicas que influyen en la señal fotopletoislográfica.

Las características extraídas de la señal PPG y los valores de las diferentes variables fisiológicas se utilizan para crear un set de datos, de 465 señales, con todas las mediciones

realizadas a un grupo de voluntarios. Este conjunto de datos se dividió en tres grupos, para alimentar una red neuronal simple. Un grupo de datos se emplea para entrenar la red (el 70 % de todo el set de datos), otro para validar el modelo (el 20 %) y el último se utiliza como prueba (el 10 % del set de datos).

En una red neuronal artificial, el diseño y la elección de parámetros como la cantidad de neuronas en la capa oculta y las funciones de activación pueden influir significativamente en el rendimiento de la red. El proceso de selección y ajuste de estos parámetros típicamente implica experimentación y validación cruzada hasta encontrar la configuración óptima para un problema particular.

En nuestro caso se implementó una red neuronal con una capa de entrada, una capa de salida y una capa oculta con 25 neuronas. Como método de entrenamiento de la red se utilizó función *trainlm*, de MatLab, que actualiza los valores de peso y sesgo de acuerdo con la optimización Levenberg-Marquardt (LM), que se utiliza para resolver problemas de mínimos cuadrados no lineales. Este algoritmo se desarrolló inicialmente para problemas de ajuste de curvas, pero tiene gran utilidad en el entrenamiento de redes neuronales y problemas de optimización no lineales. Combina características de los métodos de optimización de Gauss-Newton y de gradiente descendente. Es un algoritmo de retropropagación rápido, eficiente y robusto. Como función de activación tanto de la capa oculta como de la capa de salida se utilizó la función *tansig* (tangente hiperbólica sigmoidea). Es una función simétrica respecto al origen, y devuelve valores entre -1 y 1. En comparación con otras funciones de activación mostró mejor resultado.

Inicialmente, se intentó entrenar a la red solo con los valores de una de las características de la señal, pero no fue posible alcanzar resultados satisfactorios. Al aumentar el número de características de la señal fotopleletismográfica mejoró el rendimiento de la red, sin embargo, aún era deficiente. Se decide entonces incorporar al set de entrenamiento de la red los valores de las variables fisiológicas medidas simultáneamente a la detección de las señales PPG, y que en secciones anteriores se comprobó que afectan la señal PPG. Se crea entonces un set de datos con características de la señal PPG (valor máximo, valor promedio de los picos, valor promedio del ancho de los picos, valores promedio pico a pico, y valores de desviación estándar) y variables fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, índice de perfusión y temperatura en las manos) para 465 mediciones

realizadas a un grupo de voluntarios. A la red neuronal para su entrenamiento, validación y prueba también se le introducen los valores de glucosa en sangre medidos con el glucómetro comercial basado en reacciones enzimáticas mediante un pinchazo en el dedo. Aunque el estándar de medición de glucosa es la medición en sangre venosa en un laboratorio clínico, muchas investigaciones validan sus prototipos respecto a glucómetros comerciales, dada la simplicidad, la accesibilidad y la precisión respecto al estándar que estos presentan.

Con el set de datos de las características de la señal PPG, de las variables fisiológicas medidas con oxímetro comercial, y las mediciones de glucosa medida con el glucómetro invasivo, se obtuvieron los resultados de la red neuronal que se muestran a continuación (Figura 35). Todos los datos que se utilizan para operar la red neuronal se deben normalizar respecto a su media y su desviación estándar, antes de enviarlos a la red, para que el funcionamiento del sistema sea óptimo, por lo que los resultados que se muestran en la Figura 35 están normalizados.

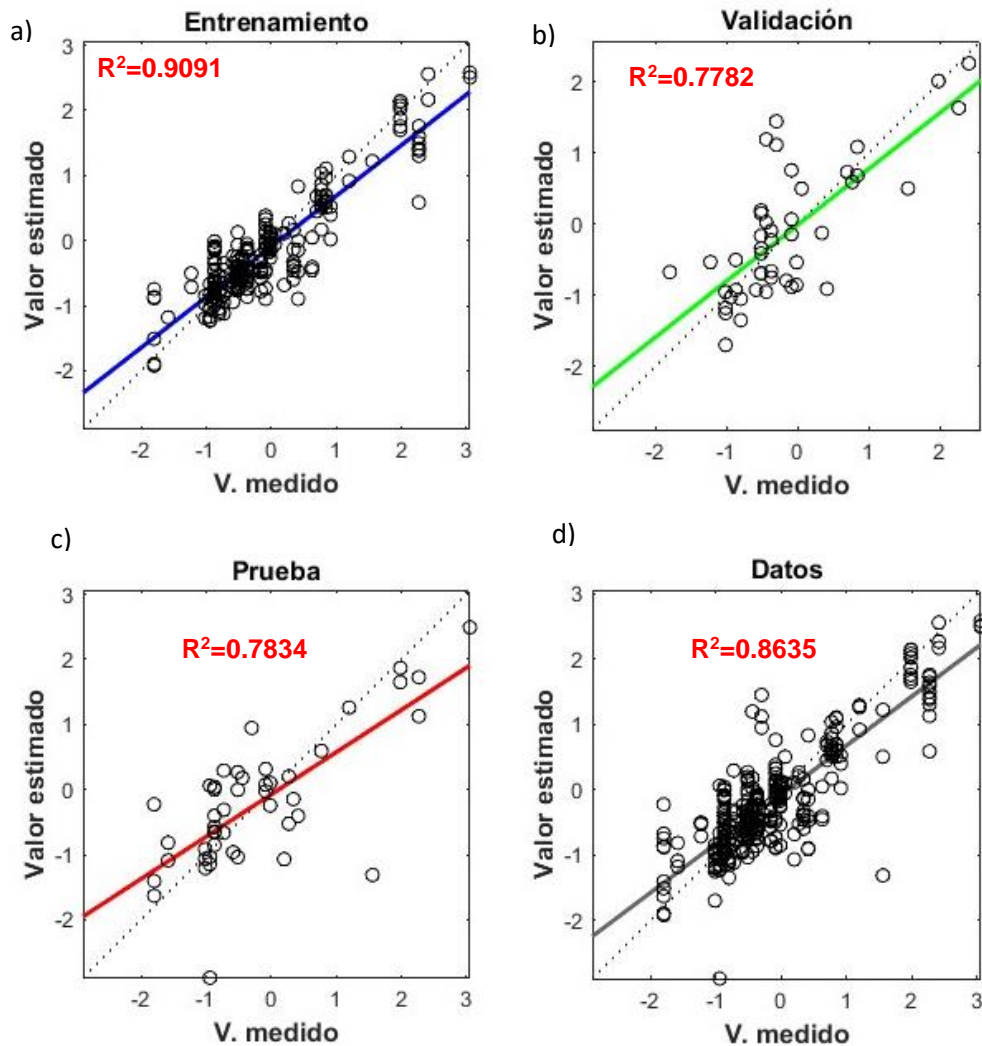


Figura 36. Funcionamiento de la red neuronal, modelos de ajuste entre los datos estimados y los datos medidos glucómetro comercial (normalizados), para a) datos de entrenamiento, b) datos de validación, c) datos de prueba, y d) todo el conjunto de datos. Los círculos representan los datos y las líneas los modelos de ajuste lineal.

En todos los casos se obtuvo un buen ajuste, si consideramos la variabilidad de las señales y la complejidad de realizar mediciones con señales biológicas.

En la figura 37 se muestra el comportamiento de la red neuronal y el histograma de error, donde se muestra que la red neuronal se comporta estable luego de 5 épocas y que la mayoría de los errores se encuentran cercanos a cero.

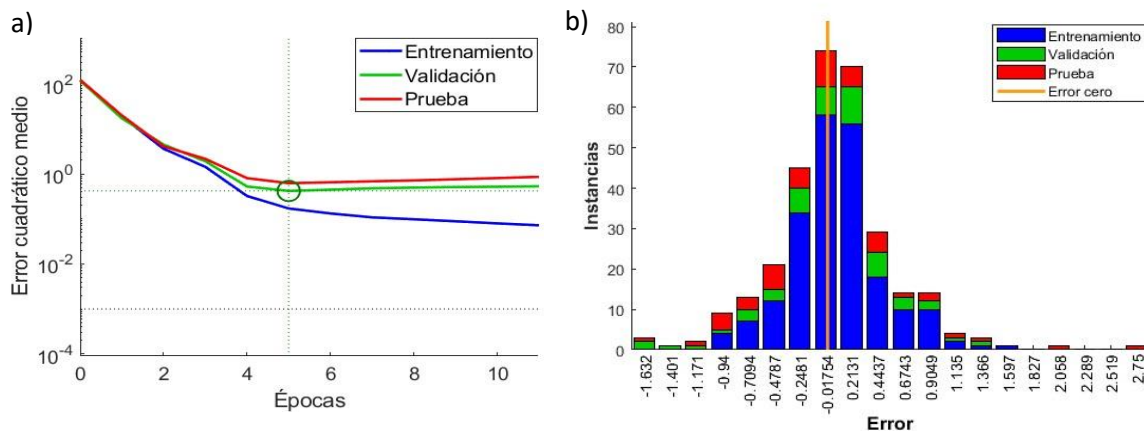


Figura 37. Funcionamiento de la red neuronal para entrenamiento, validación y prueba a) Rendimiento de la red, b) histograma de error.

Para corroborar el funcionamiento del sistema de medición, se realiza una prueba con otro conjunto de datos y se realiza un análisis de error. Se utilizan dos métodos para evaluar el rendimiento del prototipo, el método de análisis de error de Bland-Altman (Figura 38), y el método de análisis a partir de las cuadrículas de error de Clarke (Figura 39).

Análisis de error de Bland-Altman

El método de Bland - Altman se utiliza para evaluar la concordancia entre dos sistemas de medición. En el gráfico, se muestra un conjunto de puntos que representan las diferencias entre las mediciones y el promedio de las mediciones entre ambos métodos de medición. Típicamente, se traza una línea que representa la media de las diferencias entre ambos métodos. Se agregan dos bandas alrededor de la línea media, que representan los límites de acuerdo aceptable entre ambos métodos, por lo general corresponden a ± 1.96 veces la desviación estándar ($\pm 1.96S$), que representa el límite de confianza del 95 %. Este intervalo, permite identificar si las diferencias entre ambos métodos son aceptables. Una buena concordancia entre ambos métodos se representa por una dispersión uniforme de puntos alrededor de la línea media, cercanos a cero y dentro de las bandas de acuerdo establecidas. En las mediciones específicas de glucosa, las bandas de acuerdo pueden definirse según los requisitos de la norma ISO 15197:2015. Donde para valores de glucosa por debajo de 100 mg/dl el error aceptable de un glucómetro es de ± 15 mg/dl, y para valores por encima de 100 mg/dl es de ± 15 %. Aunque, lo recomendable, es que las diferencias en

las mediciones de glucosa de un dispositivo respecto a un estándar de medición sean menores al 5 %.

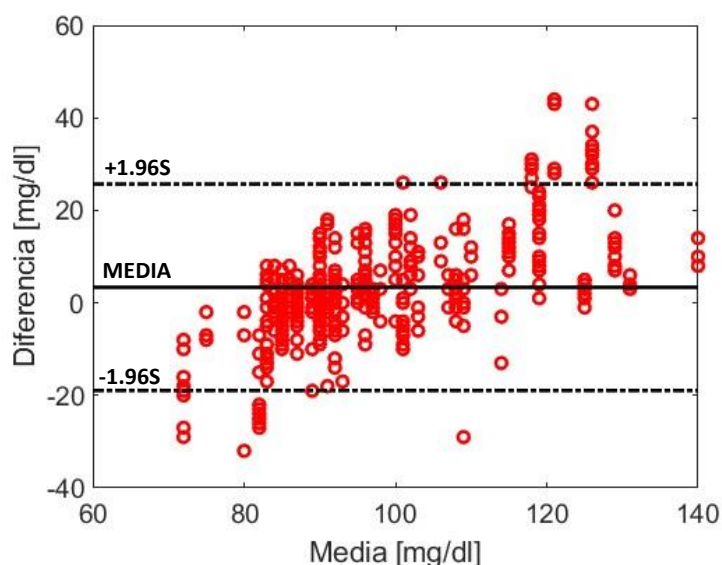


Figura 38. Análisis de error mediante el método de Bland-Altman

En la Figura 38 se puede apreciar que, aunque en determinados casos hay errores fuera de las bandas de aceptación, la mayoría de los datos se encuentran dentro del intervalo de confianza del 95 %. Estas mediciones muestran un comportamiento aceptable del prototipo de medición no invasiva de glucosa propuesto.

Análisis de error de Clarke

Para la medición de la precisión y la exactitud de los instrumentos de medida de glucosa en la sangre, en la mayoría de las investigaciones se recurre al uso del esquema Clarke. Este se divide en diferentes zonas para evaluar el rendimiento de cierto dispositivo respecto a otro de referencia.

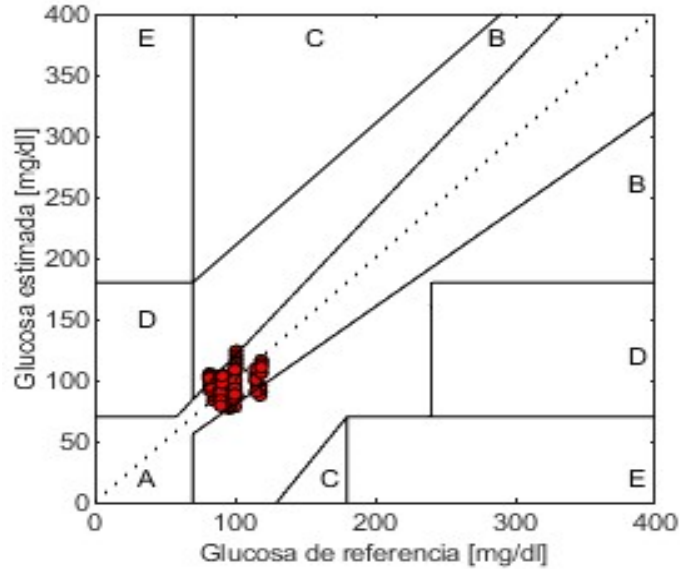


Figura 39. Análisis mediante la cuadrícula de error de Clarke.

En nuestro caso (Figura 39), se analizan los datos estimados mediante la red neuronal a partir de señales PPG, respecto a los valores medidos con glucómetro comercial. Los datos se encuentran en su mayoría en la zona A, que representan mediciones con una buena concordancia entre ambos métodos de medición, y que se pueden considerar clínicamente aceptables. Algunos datos caen en la zona B, que representan mediciones ligeramente diferentes a las obtenidas con el dispositivo de referencia, pero que no implican peligro para la vida. Pueden llegar a considerarse clínicamente aceptables, pero implican una variabilidad entre ambos métodos de medición. Ninguna de las mediciones realizadas infiere valores de glucosa que estén en las zonas de error C, D o E de la cuadrícula de errores. De forma general el dispositivo propuesto, teniendo en cuenta la cuadrícula de análisis de errores de Clark, tiene un rendimiento aceptable y concuerda en gran medida con las mediciones realizadas de forma invasiva con el glucómetro comercial.

4.4 Comparación del monitoreo de glucosa con sensores comerciales.

En nuestro caso, utilizamos glucómetro Accu Chek (Figura 40a) para medir los niveles de glucosa en sangre, con el objetivo de entrenar nuestro algoritmo de inteligencia artificial y evaluar el rendimiento de nuestro sistema de medición. Adicionalmente, evaluamos el funcionamiento de otro glucómetro comercial, el FreeStyle (Figura 40b), que actualmente es uno de los más difundidos en el mercado, por ser considerado mínimamente invasivo.

Este sensor está basado un principio electroquímico mediante reacciones enzimáticas, pero mide los niveles de glucosa en el líquido intersticial mediante una aguja micrométrica, y no directamente en la sangre.

El glucómetro comercial FreeStyle se colocó en un voluntario por 14 días y los valores de glucosa se registraron mediante una aplicación móvil.

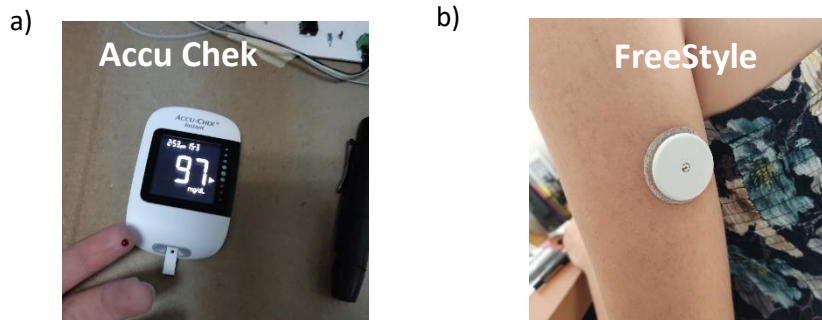


Figura 40. Glucómetro comercial a) Accu Chek y b) FreeStyle.

Al analizar el comportamiento del glucómetro mínimamente invasivo respecto al glucómetro invasivo (Figura 41) se puede observar que la en determinados casos los valores distan significativamente y en determinados casos mostró valores de prediabetes o de hipoglucemia erróneamente.

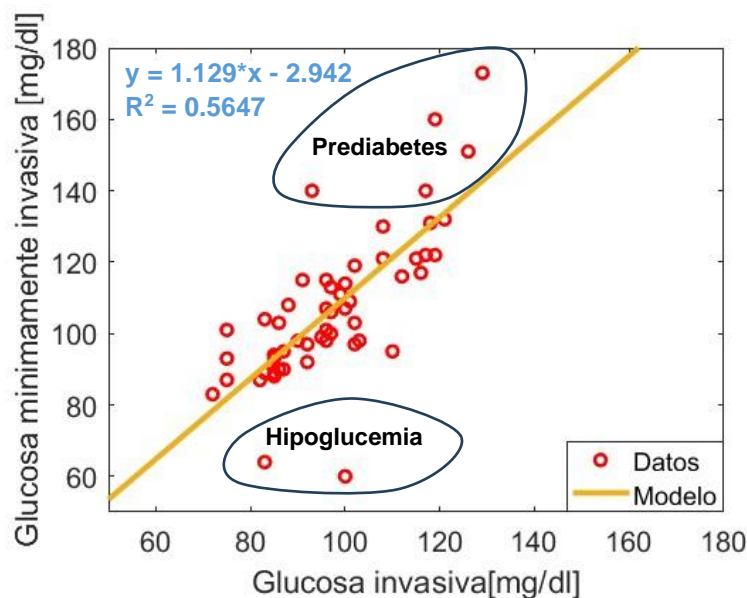


Figura 41. Datos de glucosa medidos con sensor mínimamente invasivo, respecto a las mediciones con glucómetro invasivo.

También se realiza un análisis de errores utilizando los métodos vistos anteriormente, de Bland Altman y de análisis de cuadrículas de error de Clarke (Figura 42).

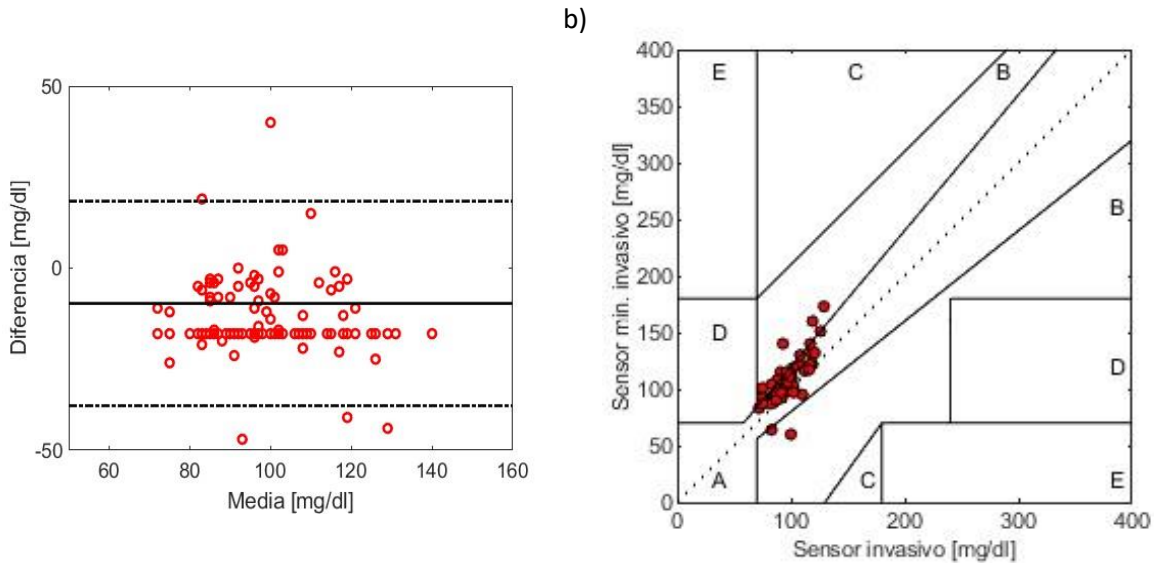


Figura 42. Análisis de error de glucómetros comerciales mediante a) métodos de análisis de error de Bland Altman y b) el método de análisis de error de Clarke.

Los valores del sensor FreeStyle en algunos casos distan significativamente de lo reportado por el sensor Accu Chek que mide glucosa en sangre. El sensor mínimamente invasivo llegó a mostrar valores por encima de 140 mg/dl que se consideran como valores de prediabetes, sin embargo, las mediciones en sangre no mostraban estos valores. En otras ocasiones llegó a mostrar valores por debajo de 70 mg/dl que se consideran como hipoglucemia, cuando las mediciones en sangre reportaban valores dentro del rango normal en ese momento.

Estos dispositivos constituyen una alternativa prometedora para los pacientes diabéticos, pero, aún deben continuar perfeccionándose para evitar márgenes de errores pueden llegar a ser peligrosos para un paciente, fundamentalmente en pacientes que tengan implementado un sistema de medición automático con bomba de insulina, donde el suministro de esta se encuentra regulado precisamente por un medidor continuo de glucosa como el Freestyle.

4.6 Discusión de la utilidad y limitaciones de la técnica propuesta.

La técnica de medición propuesta ofrece una alternativa interesante respecto a la medición tradicional de glucosa, la cual requiere de un pinchazo para extraer una muestra de sangre.

El sistema de medición propuesto utiliza un principio óptico basado en la interacción de la luz con los tejidos, que permite obtener información de los niveles de glucosa en el cuerpo sin la necesidad de realizar una medición invasiva.

Una de las principales ventajas de esta técnica es su carácter no invasivo, lo cual la hace más cómoda y menos dolorosa para el paciente, además evita el riesgo de infecciones asociado con los pinchazos.

Otra de las ventajas de esta técnica es que analiza la influencia que tienen otras variables fisiológicas en la señal PPG y que interfieren en la medición de glucosa. Como es el caso del índice de perfusión, la frecuencia respiratoria y la temperatura. Esto permite un enfoque más completo y preciso en la medición de glucosa.

El uso de redes neuronales permite realizar predicciones precisas de los niveles de glucosa en sangre a partir de las características extraídas de la señal PPG. Al incorporar al entrenamiento de la red el valor de diferentes variables fisiológicas se mejora significativamente el rendimiento del sistema. Sin embargo, es importante destacar que el rendimiento de las redes neuronales depende en gran medida de la calidad y la cantidad de los datos de entrenamiento.

Una limitante del sistema de medición propuesto es el número reducido de voluntarios que participaron en el estudio y la ausencia de personas con diabetes. Todos los valores de glucosa medidos se encontraron dentro del rango definido como normal de niveles de glucosa, lo que puede afectar la capacidad de generalización y la robustez del sistema de medición propuesto. Para tener un entrenamiento más robusto y confiable sería necesario aumentar el conjunto de datos de entrenamiento e incluir a personas con diferentes niveles de glucosa.

Otra limitante, es que se usó un glucómetro comercial como medición de referencia en lugar de la medición en sangre venosa, que es el estándar para las validaciones clínicas. Aunque los glucómetros comerciales son ampliamente utilizados y generalmente precisos, puede existir una pequeña discrepancia entre las mediciones de glucosa en sangre capilar y venosa.

De forma general se puede concluir que la técnica de medición propuesta mediante espectroscopia de infrarrojo cercano utilizando señales PPG y ANN, presenta ventajas

significativas al ofrecer una alternativa no invasiva para la medición de glucosa. Los resultados obtenidos son prometedores, sin embargo, aún se deben perfeccionar algunos aspectos para garantizar la confiabilidad y la precisión del sistema de medición para llegar a niveles clínicos.

Conclusiones.

En esta tesis de maestría se realizó el, diseño e implementación de un medidor no invasivo de glucosa mediante espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR), utilizando señales fotopletismográficas (PPG). Inicialmente se realizó la caracterización espectral de muestras de glucosa disuelta en suero fisiológico. Variaciones espectrales en el rango fisiológico de concentraciones de glucosa (de 50 a 250 mg/dl) no fueron apreciables con el montaje propuesto, sin embargo, para concentraciones medias y altas se encontró una relación lineal, con altos coeficientes de ajuste, entre los valores de absorbancia y los valores de la concentración de glucosa in vitro a ciertas longitudes de onda (1159, 1136, 1453, 1643 nm).

En las mediciones in vitro de glucosa se determinó que la temperatura es una variable que afecta las mediciones espectrales y que idealmente debe mantener estable en 36 °C, que es típicamente la temperatura corporal. En las mediciones espectrales se encontró que en determinadas longitudes de onda hay una relación lineal de los espectros de absorbancia con la temperatura.

Las mediciones espectrales fueron de utilidad para encontrar posibles longitudes de onda óptimas para la medición no invasiva de glucosa. Sin embargo, el rango de detección del espectrofotómetro NIR no permite medir alrededor de la longitud de onda de 940 nm, que es una longitud de onda de interés en las mediciones de glucosa. Se implementó entonces un montaje para mediciones de potencia a esta longitud de onda y se encontró una relación lineal con un coeficiente de ajuste de 98.12 % entre los valores de potencia detectados y los niveles de glucosa de las muestras in vitro.

Al variar la concentración de las muestras de glucosa se modifica tanto la parte real como la parte imaginaria del índice de refracción, por lo que se realizaron, además de las mediciones espectrales, mediciones de la parte real del índice de refracción, con refractómetro Abbe. Las mediciones se realizaron tanto en la longitud de onda de operación del refractómetro a 589 nm, como en la longitud de onda de interés de 940 nm. En ambas longitudes de onda se obtuvo un comportamiento similar que expresa una relación linear entre la concentración de glucosa y el índice de refracción medido, con un coeficiente de ajuste de 99.85 % y de 98.42 % respectivamente.

Las mediciones de glucosa in vitro permitieron entender los diferentes fenómenos físicos que influyen la medición óptica de glucosa. Así como determinar longitudes de onda de medición que son de interés para las mediciones in vivo, que en nuestro estudio se escogió 940 nm.

Luego de realizar la caracterización óptica de las muestras de glucosa in vitro se pasó al diseño e implementación del prototipo de mediciones in vivo. Se miden señales PPG a un grupo de voluntarios bajo consentimiento informado, en tres momentos diferentes, en busca de encontrar representación de diferentes niveles de glucosa. que a la vez se miden con un glucómetro comercial Accu Chek basado en reacciones enzimáticas a partir de la extracción de una gota de sangre.

Las señales PPG medidas contienen información de los niveles de glucosa y de diferentes variables fisiológicas. A las señales PPG se le realizó una extracción de características como valores máximos, mínimos, picos y pico a pico. Estas características de la señal, los valores de las variables fisiológicas y los niveles de glucosa medidos con un glucómetro invasivo se utilizaron para entrenar una red neuronal simple. Para los datos de entrenamiento se obtuvo un ajuste de 0.90, y para los datos de validación y prueba se obtuvo un ajuste por encima de 0.7, lo cual es aceptable si se parte de que son señales biológicas que se ven afectadas por diferentes factores fisiológicos.

Se realizaron análisis de errores para evaluar el funcionamiento del dispositivo propuesto. Se utilizó el método de Bland-Altman y se observó que la mayoría de los datos se encuentran dentro del rango deseado, sin embargo, los errores en determinados casos son altos y se encuentran fuera del rango clínicamente deseado. El método de análisis de Clarke es uno de los más utilizados en glucometría para evaluar el funcionamiento de un prototipo. En nuestro caso, los resultados de las estimaciones se encuentran mayormente en la zona A, y en algunos casos aislados en la zona B, pero ningún dato se encontró en las zonas de riesgo C, D, E, lo que muestra un funcionamiento aceptable del sistema de medición propuesto.

El dispositivo propuesto en este trabajo de tesis es un primer acercamiento a la medición no invasiva de glucosa. Para futuras investigaciones se pretende hacer un estudio más amplio con un mayor número de personas que permitan un entrenamiento más robusto de la red para avanzar en el desarrollo de sistemas de medición no invasiva de glucosa.

Referencias Bibliográficas.

- [1] International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10th edition 2021, <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [2] G. L. Coté and R. J. McNichols, "Glucose Diagnostics", Biomedical Photonics Handbook, Vo- Dinh T., Ed., CRC Press, Ch. 18, pp. 18.1 – 18.17, 2003.
- [3] American Diabetes Association "Classification and Diagnosis of Diabetes" Diabetes Care. Vol. 45, Sup. 1, pp. S17- S26, Enero 2022, ISSN 0149-5992
- [4] R. García Luque, "Diseño de un glucómetro no invasivo", Tesis doctorado, Departamento Tecnología Electrónica, Universidad de Málaga, 2020.
- [5] V. V. Tuchin. *Handbook of optical sensing of glucose in biological fluids and tissues*. Saratov State University and Institute of Precise Mechanics and Control of RAS Russia: CRC press, 2008.
- [6] N. Davison, C. Gaffney, J. Kerns, and Q. Zhuang, "Recent Progress and Perspectives on Non-Invasive Glucose Sensors", Diabetology, Vol 3, 2022, doi:56-71. 10.3390/diabetology3010005
- [7]. E. Guevara, "Técnica conjunta óptica-eléctrica para el monitoreo no invasivo de glucosa in vivo", Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de San Luis de Potosí, Facultad de Ciencias, México, 2008.
- [8] D.C Klonoff. "Continuous Glucose Monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy", *Diabetes Care* Vol. 28, No. 5, pp. 1231 - 1239, 2005. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1231>
- [9] G. Cappon, et al. "Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications", *Diabetes & metabolism journal*, 2019, Vol. 43, No 4, pp. 383-397.
- [10] I. Rodríguez, "Mejora del diseño de un prototipo de sensor no invasivo para la medida de glucosa en sangre", Universidad de Sevilla (US), 2016.

- [11] V. De La Cruz Cortes, "Estudio comparativo experimental para la detección de glucosa en sangre mediante espectroscopia de infrarrojo cercano", Tesis doctorado, Instituto Tecnológico de La Laguna, Coahuila, 2022.
- [12] A. A. Páez-Roa and R. Villamizar-Mejía, "Medición no invasiva del nivel de glucosa en la sangre usando espectroscopia con infrarrojo cercano. Estado del arte". *UIS Ingenierías*, Vol. 11, No 1, pp. 21 - 33, 2012, Universidad de Santander.
- [13] A. Caduff et al., "Multisensor Concept for non-invasive Physiological Monitoring", IEEE Instrumentation & Measurement Technology Conference IMTC 2007, pp. 1-4, 2007, doi: 10.1109/IMTC.2007.379070.
- [14] J. Yadav, A. Rani, V. Singh, and B. M. Murari, "Near-infrared LED based non-invasive bloodglucose sensor," 2014 *International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN)*, 2014, pp. 591-594, doi: 10.1109/SPIN.2014.6777023
- [15] A. Tura, A. Maran, and G. Pacini, "Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria," *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol 77, pp. 16-40, 2007, ISSN 0168-8227, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.10.027>.
- [16] A. O. Ogunsanya and D. O. Daramola, "Design and Development of a Non-invasive Glucometer System", *The West Indian Journal of Engineering*, Vol.44, No.2, pp.70-79, 2022, ISSN 0511-5728.
- [17] A. A. Yaacob, N. Abdul, A. H. Zahirul, and S. N. Atikah, "Continuous Non-Invasive Blood Glucose Level Measurement using Near-Infrared LEDs," 2021 8th International Conference on Computer and Communication Engineering (ICCCE), 2021, pp. 32-37, doi: 10.1109/ICCCE50029.2021.9467165.
- [18] V. L. López and W. P. Oñate, "Diseño e implementación de un glucómetro no invasivo basado en la ley de Lambert Beer y longitud de onda cercana al infrarrojo (NIR), con interfaz de comunicación bluetooth a dispositivos con sistema operativo Android", Tesis ingeniería, Universidad Politécnica Salesiana, Quito, 2014.

- [19] D. Castaneda, A. Esparza, M. Ghamari, et al. "A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care", *Biosen Bioelectron*, Vol 4, No. 4, 2018; 195.
- [20] E. Susana, K. Ramli, H. Murfi, and N. H. Apriantoro, "Non-Invasive Classification of BloodGlucose Level for Early Detection Diabetes Based on Photoplethysmography Signal" *Information* Vol 13, No. 2 pp. 59, 2022. <https://doi.org/10.3390/info13020059>.
- [21] D. Kalamatianos, P. Liatsis, and P. E. Wellstead, "Near-infrared spectroscopic measurements of blood analytes using multi-layer perceptron neural networks". *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 2006, pp. 3541-3544.
- [22] A. Ahmed, S. Aziz, U. Qidwai, A. Abd-Alrazaq, and J. Sheikh, "Performance of artificial intelligence models in estimating blood glucose level among diabetic patients using non-invasive wearable device data", *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*, Vol 3, 2023, ISSN 2666-9900, <https://doi.org/10.1016/j.cmpbup.2023.100094>.
- [23] S. S. Gupta, TH. Kwon, S. Hossain, and K. D. Kim, "Towards non-invasive blood glucose measurement using machine learning: An all-purpose PPG system design", *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol 68, 2021, ISSN 1746-8094, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102706>.
- [24] ISO 15197:2015, "In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus." International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2015
- [25] N. Martín Ruiz, "Actualización de la estrategia de detección de hipoglucemia neonatal precoz. Estudio de factores de riesgo y sistemas de detección", Tesis doctorado, Programa de Doctorado en Medicina, Universidad de Zaragoza, España, 2022.
- [26] G. J. Tortora and B. Derrickson, *Principios de Anatomía y Fisiología*. 13ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A., 2013.
- [27] G. Saleh, et al., "Design of non-invasive glucose meter using near-infrared technique", *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 42, no. 2, pp. 140-147, 2018.
- [28] V. A. Saptari, "A spectroscopic system for near infrared glucose measurement" Ph.D. Thesis. Massachusetts Institute of Technology, 2004.

- [29] M. Ionescu, "Glucometry and Pulse Oximetry - Comparative Noninvasive Methods for Determining Blood Glucose," 2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), Iasi, Romania, 2019, pp. 1-4, doi: 10.1109/EHB47216.2019.8970001.
- [30] Narkhede, S. Dhalwar, and B. Karthikeyan, "NIR based non-invasive blood glucose measurement" Indian J. Sci. Technol., vol. 9, no. 41, pp. 0–7, 2016.
- [31] L. A. Castro-Pimentel, A. d. C. Téllez-Anguiano, O. M. Guerra-Alvarado and K. R. Hernández-Franco, "Non-Invasive Glucose Measurement Using Spectrography In Near Infrared (NIR)," in IEEE Latin America Transactions, vol. 17, no. 11, pp. 1754-1760, November 2019, doi: 10.1109/TLA.2019.8986412.
- [32] J. H. Hardesty and B. Attili, "Spectrophotometry and the Beer-Lambert Law: An Important Analytical Technique in Chemistry", Collin College, Department of Chemistry, 2010.
- [33] H. H. Asada, P. Shaltis, A. Reisner, Sokwoo Rhee and R. C. Hutchinson, "Mobile monitoring with wearable photoplethysmographic biosensors," in IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 22, no. 3, pp. 28-40, May-June 2003, doi: 10.1109/MEMB.2003.1213624.
- [34] W. Karlen, S. Raman, J. M. Ansermino and G. A. Dumont, "Multiparameter Respiratory Rate Estimation from the Photoplethysmogram," in IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 60, no. 7, pp. 1946-1953, July 2013, doi: 10.1109/TBME.2013.2246160.
- [35] D. Giavarina, "Lessons in biostatistics. Understanding Bland Altman analysis", *Biochem Medica*, vol. 25, no 2, pp. 141-151, 2015.
- [36] D. Giavarina, "Lessons in biostatistics. Understanding Bland Altman analysis", *Biochem Medica*, vol. 25, no. 2, pp.141-151, 2015.
- [37] Thorlabs Inc. Newton, New Jersey, United States,
<https://www.thorlabs.com/thorproduct.cfm?partnumber=LED940E>.
- [38] Vishay Semiconductors, Silicon PIN Photodiode BP104, BP104S, 2011.
<https://www.vishay.com/docs/81500/bp104.pdf>

Anexos.

Anexo A. Datos estadísticos.

2021		
Rank	Country or territory	Number of people with diabetes (millions)
1	China	140.9
2	India	74.2
3	Pakistan	33.0
4	United States of America	32.2
5	Indonesia	19.5
6	Brazil	15.7
7	Mexico	14.1
8	Bangladesh	13.1
9	Japan	11.0
10	Egypt	10.9

Figura 43. Países con mayor número de personas con diabetes [1].

Anexo B. Componentes del sensor óptico

Se escoge como emisor un led de Thorlabs *LED940E*, emite luz con una salida espectral centrada en 940 nm, y un ancho espectral de 50 nm (Figura 44). Este LED está compuesto por heteroestructuras en un sustrato de GaAs. El diodo está encapsulado en una carcasa con un diámetro de 5 mm.

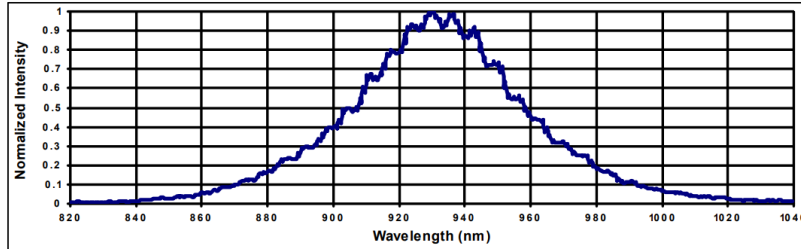


Figura 44. Distribución de intensidad espectral típica *LED940E* [37].

Se escoge un fotodetector de infrarrojo cercano *BP104*, con un rango de detección de 870 a 1050 nm, y su máxima detección en 950nm (Figura 45). Lo que se corresponde con la emisión del led. El detector *BP104* es un fotodiodo PIN con alta velocidad y sensibilidad radiante, en un encapsulado pequeño, con filtro de bloqueo de luz diurna. Sus dimensiones son 5.4 x 4.3 x 3.2 mm y posee un área sensible radiante de 7.5 mm².

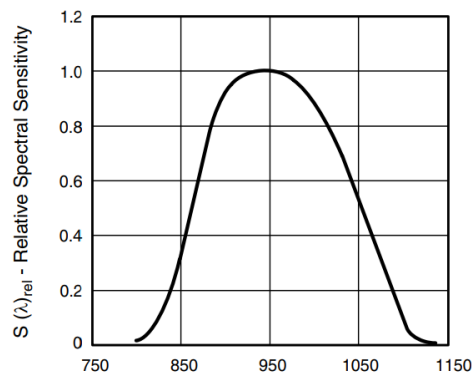


Figura 45. Sensibilidad espectral relativa frente a longitud de onda *BP104* [38]

Anexo C. Desarrollo hardware

Se diseña el circuito de detección y acondicionamiento de señales PPG para la implementación del sistema de medición de glucosa (Figura 46). Se implementa un circuito emisor, un amplificador de transimpedancia, un filtro pasa bandas (0.4-0.48 Hz), un filtro supresor de banda (Notch) a 60 Hz, y una etapa de aplicación. La salida del sistema se conecta a un osciloscopio donde se toman las señales para su posterior análisis. Luego del diseño de las etapas de acondicionamiento se realiza el diseño e implementación de la placa de circuito impreso (PCB) (Figura 47).

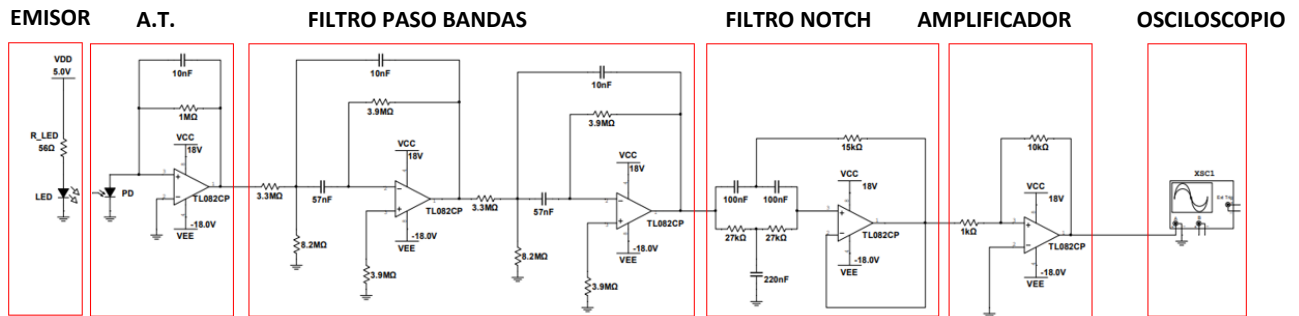


Figura 46. Circuito diseñado con todas las etapas concatenadas.

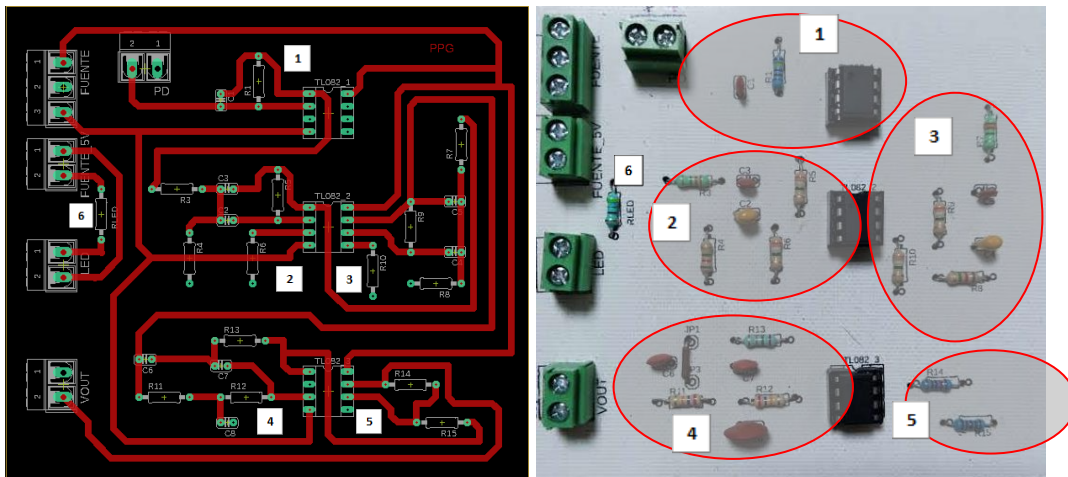


Figura 47. Circuito impreso, a) Diseño de PCB en software, b) Montaje físico del circuito. Dónde: 1 corresponde a la etapa del amplificador de transimpedancia, 2 a la primera etapa del filtro pasa banda, 3 a la segunda etapa del filtro pasa banda, 4 al filtro Notch, 5 a la etapa de amplificación final, y 6 al circuito de emisión.

Anexo D. Modelo de carta de consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio titulado: : “Medición no invasiva de glucosa mediante espectroscopia de infrarrojo cercano” que se desarrolla en el laboratorio de biosensores del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnologías (ICAT), de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Se me ha explicado que:

Esta investigación tiene como objetivo el diseño e implementación de un prototipo para la medición no invasiva de glucosa mediante espectroscopia de infrarrojo cercano.

El estudio consiste en:

1. Realizar una breve encuesta.
2. Realizar la medición de temperatura corporal y de las manos.
3. Realizar la medición de la saturación parcial de oxígeno, pulso cardiaco, frecuencia respiratoria e índice de perfusión con un oxímetro comercial.
4. Realizar la lectura de la señal pletismográfica con el prototipo desarrollado para la medición no invasiva de glucosa (se hace incidir luz infrarroja a 940 nm a través de un dedo).
5. Realizar la medición de glucosa con el glucómetro comercial ACCU-CHEK Instant. (Se extrae una gota de sangre de un dedo y se coloca en una tira reactiva para detectar el valor de la glucosa en sangre).

Los riesgos y posibles molestias que representa participar en el estudio son:

Posible molestia al realizar la punción para extraer la gota de sangre necesaria para la medición con el glucómetro comercial.

Además, entiendo que en el presente estudio se derivarán los siguientes beneficios:

Realizar el diseño e implementación de un dispositivo que permita la medición de glucosa de forma no invasiva, lo que constituye una alternativa tecnológica a los actuales métodos de medición que son dolorosos y costosos.

Es de mi conocimiento que estoy en libertad de abandonar el estudio cuando así lo considere adecuado. Que ni el abandono, ni la participación en el estudio influirán en mi relación profesional con los investigadores responsables; que estoy en libertad de solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios, así como los resultados derivados de mi participación en este estudio.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE O FAMILIAR AUTORIZADO:

FECHA: _____

FIRMA: _____

DIRECCIÓN:

Nombre del Investigador: Yadira Borrego Cabrera

FIRMA: _____

Figura 48. Modelo de la carta de consentimiento informado.

Anexo E. Encuesta a participantes.

Encuesta General

Estudio titulado: "Medición no invasiva de glucosa mediante espectroscopia NIR".

Nombre: _____.

Edad: ____ años

Sexo: __F __M

Peso: _____Kg

Altura: _____m

Tiene obesidad: __Si __No

Actividad física frecuente: __Si __No

Sedentarismo: __Si __No

Estrés o ansiedad: __Si __No

Diabetes: __Si __No

Familiar con Diabetes: __Si __No

Enfermedades crónicas: _____.

_____.

Figura 49. Encuesta general que se le realiza a cada participante.

Encuesta para cada día que se realice la medición

Participantes en el estudio titulado: "Medición no invasiva de glucosa mediante espectroscopia NIR".

Nombre: _____.

Fecha: _____.

Hora: _____.

Ayuno de 8 a 12 horas: __Si __No

Hora de la última comida: _____.

Enfermedad o malestar actual: _____.

_____.

Figura 50. Encuesta diaria que se le realiza a cada participante.

Anexo F. Datos sociodemográficos del grupo de voluntarios.

Voluntario	Edad	Sexo	Peso	Altura (cm)	Obesidad	Actividad física	Estrés	Diabetes	Otras enfermedades	Familiar con diabetes
Voluntario 1	28	M	67	165	No	Si	No	No	No	Si
Voluntario 2	30	F	58	152	No	No	No	No	No	No
Voluntario 3	29	M	74	165	No	Si	No	No	No	No
Voluntario 4	27	F	48	155	No	No	Si	No	Asma	No
Voluntario 5	51	F	60	165	No	Si	No	No	No	Si

Tabla 7. Datos tomados de la encuesta realizada a cada participante.