



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



GRADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD

DISEÑO DE UN GLUCÓMETRO NO INVASIVO  
DESIGN OF A NON-INVASIVER GLUCOMETER

Realizado por  
Rafael García Luque

Tutorizado por  
Antonio Jesús Bandera Rubio

Departamento  
Tecnología Electrónica  
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

MÁLAGA, SEPTIEMBRE 2020





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA  
GRADUADO EN INGENIERÍA DE LA SALUD

**DISEÑO DE UN GLUCÓMETRO NO INVASIVO**

**DESIGN OF A NON-INVASIVE GLUCOMETER**

Realizado por  
**Rafael García Luque**

Tutorizado por  
**Antonio Jesús Bandera Rubio**

Departamento  
**Tecnología Electrónica**

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
MÁLAGA, SEPTIEMBRE 2020

Fecha defensa: Septiembre de 2020



# Agradecimientos

En primer lugar, quiero darle las gracias a mi tutor Antonio Bandera, por su dedicación constante hacía mí para la elaboración de este trabajo de fin grado. Las condiciones no han sido las más adecuadas debido al covid-19 pero él ha puesto todo de su parte para que podamos desarrollarlo de la mejor manera posible.

Gracias a mis padres, pero sobre todo a mi hermano, que siempre ha estado ahí apoyándome y gracias a él me he convertido en la persona que soy, no tengo palabras para agradecerse.

Quiero dar una dedicatoria especial a mis cuatro abuelos. Haciendo hincapié en Pedro y Rafael, que aunque ya no están con nosotros sé que están apoyándome donde estén y gracias a ellos hicieron que me gustará esta carrera que tiene la finalidad de ayudar a las personas y mejorar sus vidas lo mejor posible. Ellos han sido mi fuente de inspiración y agradezco que siempre hayan estado apoyándome y queriéndome como lo han hecho.

Rafael García Luque  
Málaga, 2020



A mi hermano Aarón  
por enseñarme que con esfuerzo  
se puede conseguir todo lo que  
te propongas



# Resumen

Como ocurre con otras enfermedades, la diabetes también aumenta su estadística en el mundo. Así, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 422 millones de adultos en todo el mundo han padecido diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. Las principales complicaciones que provoca la diabetes son enfermedades de los ojos, enfermedades cardiovasculares, problemas durante el embarazo, pie diabético, salud bucal, enfermedad renal y daño en el sistema nervioso.

Se trata de una enfermedad crónica provocada cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar correctamente dicha insulina. Esta insuficiencia provoca la aparición de altos niveles de glucosa en sangre. Podemos distinguir entre los tres tipos de diabetes principales: tipo 1, tipo 2, y gestacional.

Este Trabajo Fin de Grado nace en este problemático marco, por eso en él se realiza una revisión de las tecnologías mínimamente invasivas y no invasivas que están siendo investigadas y desarrolladas actualmente frente a los glucómetros tradicionales. En base a estas técnicas, se ha utilizado la espectroscopia del infrarrojo cercano para el diseño de un dispositivo no invasivo para la medición de glucosa en sangre. El prototipo se compondrá de un sensor no invasivo que permitirá captar el nivel de glucosa y podrá servir de ayuda a todas las personas que padecen esta enfermedad. Resultado de su empleo, cualquier individuo podrá en el momento deseado, conocer su nivel de glucemia de manera cómoda, eficiente y completamente indolora. Además, a través de una comunicación inalámbrica vía BLE, visualizar esta información en un dispositivo móvil.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, glucosa, glucómetro, BLE.



# Abstract

As with other diseases, diabetes also increases its statistics in the world. Thus, according to the World Health Organization (WHO), 422 million adults worldwide have suffered from diabetes in 2014, compared to 108 million in 1980. The main complications caused by diabetes are eye disease, cardiovascular disease, problems during pregnancy, diabetic foot, oral health, kidney disease and damage to the nervous system.

It is a chronic disease caused when the pancreas does not produce enough insulin, or when the body cannot properly use this insulin. This insufficiency causes the appearance of high blood glucose levels. We can distinguish between the three main types of diabetes: type 1, type 2, and gestational.

This project is born in this problematic framework, and as a consequence of this fact, a review of minimally invasive and non-invasive technologies that are currently being investigated and developed against traditional glucometers is carried out. Based on these techniques, near-infrared spectroscopy has been used to design a non-invasive device for measuring blood glucose. The prototype will consist of a non-invasive sensor that will capture the level of glucose and can help all people with this disease. As a result of its use, any individual will be able at the desired time to know their blood glucose level in a comfortable, efficient and completely painless way. In addition, through wireless communication via BLE, view this information on a mobile device.

**Keywords:** diabetes mellitus, glucose, glucometer, BLE.



# Índice General

Agradecimientos.....	v
Resumen .....	ix
Abstract.....	xi
Índice General.....	xiii
Índice de figuras .....	xv
1 Introducción.....	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Objetivos.....	2
1.3 Estructura de la memoria .....	3
2 Fundamentos fisiológicos de la diabetes .....	5
2.1 Metabolismo .....	5
2.2 Trifosfato de adenosina (ATP) .....	6
2.3 La glucosa y su destino.....	6
2.4 Catabolismo de la glucosa .....	7
2.5 Importancia de la insulina.....	8
2.6 Diabetes Mellitus .....	9
2.6.1 Diabetes tipo 1.....	9
2.6.2 Diabetes tipo 2.....	9
2.6.3 Diabetes Mellitus gestacional.....	10
2.6.4 Tolerancia anormal de glucosa.....	10
2.6.5 Otros tipos de diabetes.....	10
2.7 Complicaciones de la diabetes.....	10
2.7.1 Complicaciones agudas .....	10
2.7.2 Complicaciones crónicas .....	11
3 Sistemas de Medición de Glucosa.....	13
3.1 Sensores no invasivos .....	14
3.1.1 Transductores ópticos.....	14
3.1.2 Sensores transdérmicos .....	20
3.2 Sensores invasivos .....	22
3.2.1 Sensores subcutáneos de tipo aguja.....	22
3.2.2 Microdiálisis .....	22
3.3 Criterios mínimos de los sistemas de monitorización de glucosa en sangre.....	23
3.3.1 Norma ISO 15197:2015 .....	23
3.3.2 Cuadrícula de análisis de errores de Clarke.....	23
3.3.3 Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes. ....	24
4 Desarrollo del prototipo.....	25
4.1 Principios físicos.....	25
4.1.1 Ley de Beer - Lambert.....	25
4.1.2 Principio de la Fotopletismografía .....	27
4.1.3 Longitud de onda.....	28
4.1.4 Principio de los ultrasonidos .....	28
4.1.5 Medida pulsátil.....	29
4.2 Descripción del prototipo.....	29

---

4.2.1	Metodología e implementación.....	30
4.2.2	Elección de componentes .....	31
4.3	Desarrollo hardware.....	40
4.3.1	Emisor.....	40
4.3.2	Circuito receptor y acondicionamiento.....	42
4.4	Montaje del circuito impreso .....	44
4.5	Desarrollo software.....	48
4.5.1	Conectividad BLE .....	48
4.5.2	Desarrollo del programa BLE.....	49
4.5.3	Desarrollo del programa de sensado de glucosa.....	50
5	Pruebas y validación.....	52
5.1	Realización de los ensayos.....	53
5.2	Conclusiones surgidas del prototipo a partir de las pruebas. ....	57
5.3	Análisis de datos .....	58
5.4	Conclusiones surgidas a partir del análisis de datos .....	60
6	Conclusiones y líneas futuras .....	63
	Referencias .....	65
	Lista de Acrónimos y Abreviaturas.....	69
	Anexo I: Esquemáticos PCB .....	71
	Anexo II: Archivos Gerber para fabricación de placas .....	75
	Anexo III: Código para cálculo de la glucosa .....	81
	Anexo IV: Presupuesto.....	85
	Anexo V: Manual de Usuario.....	87

# Índice de figuras

Figura 1.1: Impacto mundial de la diabetes Mellitus [1].	1
Figura 1.2: : Estimaciones y proyecciones de prevalencia mundial de diabetes en el grupo de edad 20-79 años (en millones).	2
Figura 2.1: Reacciones catabólicas y anabólicas del organismo a través de ATP [2].	5
Figura 2.2: Estructura molecular de la glucosa [2].	6
Figura 2.3: La oxidación de la glucosa: glucólisis, formación de acetil coenzima A, ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones [2].	8
Figura 3.1: Sistemas de medición actuales de glucosa en sangre [Elaboración propia].	13
Figura 3.2: Esquema de la espectroscopia de absorción [Readaptación, 52].	15
Figura 3.3: Sistema de Kromoscopia [Readaptación, 16].	15
Figura 3.4: Sistema de espectroscopia de Raman [Readaptación, 52].	16
Figura 3.5: Esquema de la técnica de Polarimetría [Readaptación, 52].	17
Figura 3.6: Esquema simplificado de la espectroscopia de dispersión: a) baja concentración de glucosa en los tejidos. b) alta concentración de glucosa en los tejidos. [Readaptación, 52].	17
Figura 3.7: Esquema de la tomografía de coherencia óptica [Readaptación, 52].	18
Figura 3.8: Sistema de Iontoforesis inversa [Readaptación, 5].	20
Figura 3.9: Esquema de la espectroscopia de impedancia [Readaptación, 52].	21
Figura 3.10: Sistema subcutáneo de tipo aguja [Readaptación, 5].	22
Figura 3.11: Cuadrícula de análisis de errores de Clarke [51].	23
Figura 3.12: Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes [51].	24
Figura 4.1: Influencia de la concentración de glucosa en el haz de luz incidente [Elaboración propia].	26
Figura 4.2: Sección transversal de la piel y el camino de la luz [Readaptación, 6].	27
Figura 4.3: Colocación de diodos emisores de luz (LED) y fotodetector (PD) para fotopletomografía en modo de transmisión y reflexión (PPG) [7].	27
Figura 4.4: Onda de amplitud modulada.	29
Figura 4.5: Etapas del glucómetro [Elaboración propia].	30
Figura 4.6: Espectro de emisión LED IR TSAL6100.	31
Figura 4.7: Circuito emisor óptico [Elaboración propia].	31
Figura 4.8: Espectro de emisión MCUSD14A40S09RS.	32
Figura 4.9: Angulo de Emisión MCUSD14A40S09RS.	32
Figura 4.10: Espectro de emisión BP 104 FS-Z.	33
Figura 4.11: Esquemático del circuito del fotodiodo [Elaboración propia].	33
Figura 4.12: Diagrama de Bode de la señal generada por el fotodiodo a 1Hz.	34
Figura 4.13: Divisor de tensión con el valor correspondiente de sus resistencias [Elaboración propia].	35
Figura 4.14: Configuración interna LM1458N.	35
Figura 4.15: Esquemático del filtro paso banda utilizado [Elaboración propia].	36
Figura 4.16: Configuración RC4558IP.	36
Figura 4.17: Esquema general de amplificador no inversor [Elaboración propia].	37
Figura 4.18: Circuito de recepción y acondicionamiento [Elaboración propia].	38
Figura 4.19 : Diagrama de Bode del circuito de acondicionamiento.	38
Figura 4.20: Esquema de pines Arduino Nano 33 BLE.	39
Figura 4.21: Circuito LED NIR [Elaboración propia].	40

---

Figura 4.22: Layout circuito LED NIR.	40
Figura 4.23: Circuito Altavoz de ultrasonidos [Elaboración propia].	41
Figura 4.24: Layout circuito Altavoz de ultrasonidos.	41
Figura 4.25: Visor 3D de circuito LED NIR Y Altavoz de ultrasonidos.	42
Figura 4.26: Circuito receptor y acondicionamiento [Elaboración propia].	42
Figura 4.27: Layout circuito receptor y acondicionamiento.	43
Figura 4.28: Visor 3D circuito receptor y acondicionamiento.	43
Figura 4.29: Resultado de la fabricación de las placas.	44
Figura 4.30: Montaje del circuito de recepción y acondicionamiento en la protoboard.	44
Figura 4.31: Ejemplo de medición de glucosa en la protoboard.	45
Figura 4.32: Valores medidos por el prototipo implementado en la protoboard.	45
Figura 4.33: Placa PCB del circuito de recepción y acondicionamiento.	46
Figura 4.34: Envoltorio exterior del prototipo desarrollado.	46
Figura 4.35: Interior de la implementación completa del prototipo de medición de glucosa en sangre.	47
Figura 4.36: Onda cuadrada de 1 Hz de frecuencia [Elaboración propia].	50
Figura 4.37: Onda Cuadrada AM [Elaboración propia].	50
Figura 5.1: GlucoMen areo 2K.	52
Figura 5.2: Glucómetro ACCU-CHEK.	52
Figura 5.3: Aplicación software nRF Connect.	53
Figura 5.4: Glucómetro tradicional frente al prototipo implementado [Elaboración propia].	58
Figura 5.5: cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes [Elaboración propia].	59
Figura 5.6: Histograma del error cometido en las mediciones [Elaboración propia].	60

# 1 Introducción

## 1.1 Antecedentes

Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), esta enfermedad ha tenido un incremento alarmante, afectando en 2019 a 463 millones de personas. Se estima que esta cifra llegará a los 578 millones en 2030 y a los 700 millones de personas afectadas para el 2045. Dos tercios de los diabéticos viven en zonas urbanas, y la mayor parte corresponden a personas en edad activa. Además de esto, se estima que más de cuatro personas morirán entre los 20 y 79 años como consecuencia de esta enfermedad [1].

En la figura 1.1 se puede observar cuál es el impacto de la diabetes en la población mundial para 2019, 2030 y 2045.

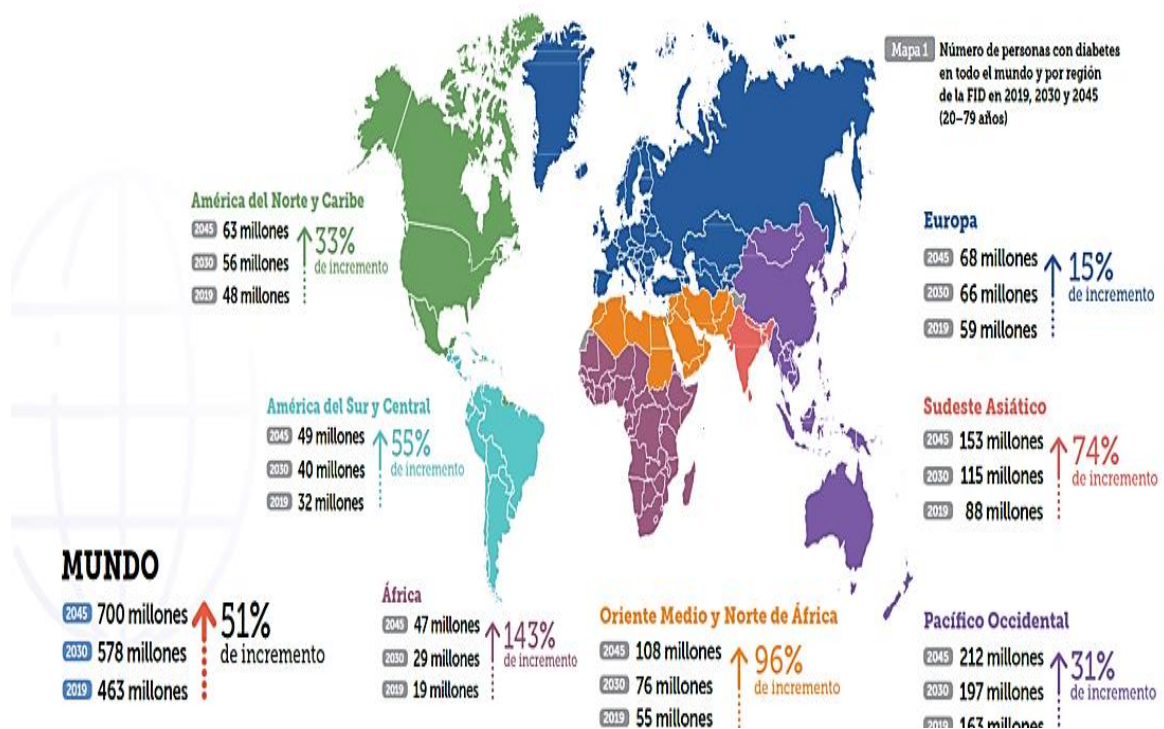


Figura 1.1: Impacto mundial de la diabetes Mellitus [1].

Como se ha citado anteriormente este incremento para los próximos años, en algunos continentes resulta alarmante, como en el caso de África que supondrá un 143% de aumento en el año 2045.

En la figura 1.2 se puede observar cual ha sido la evolución de personas que padecen esta enfermedad de entre 20 años y 79 años, desde el año 2000 hasta 2019.

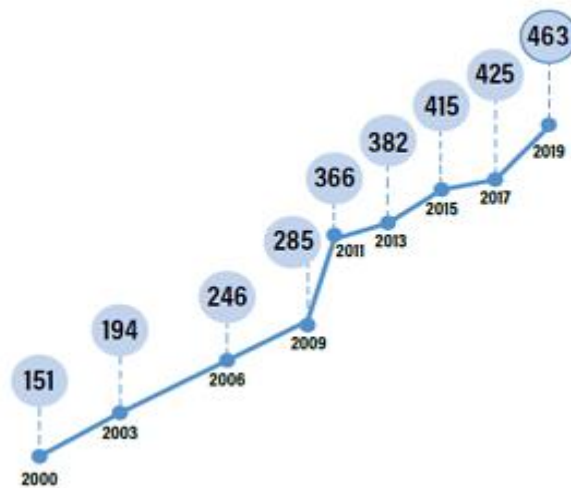


Figura 1.2: : Estimaciones y proyecciones de prevalencia mundial de diabetes en el grupo de edad 20-79 años (en millones).

En los últimos 20 años, el número de personas que padecen esta enfermedad se ha cuadruplicado, siendo una de las enfermedades que más se sufren en la actualidad como consecuencia de la alimentación, falta de actividad física o congénita.

## 1.2 Objetivos

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es el diseño de un glucómetro no invasivo que permitirá mostrar el nivel de glucosa en sangre cada vez que se realice una medición.

En base a lo anterior se definen una serie de subobjetivos que deben cumplirse:

- Conocer y analizar el funcionamiento fisiológico del organismo con niveles altos de glucosa en sangre y las tecnologías que se utilizan en la actualidad para sus mediciones.
- Determinar el método para obtener la medida, cuyo requisito fundamental es que no sea invasivo.
- Definir la propuesta de trabajo. Será necesario diseñar el circuito eléctrico, trazar el esquemático y, una vez cumplimentadas estas acciones, diseñar la placa del circuito impreso.
- Montar el dispositivo físico y llevar a cabo una validación de éste. Deberá de programarse el dispositivo para poder calcular el nivel de glucosa en sangre correspondiente de la medición realizada en cada momento.
- Comunicación inalámbrica vía BLE con un dispositivo móvil. Gracias a esto podremos visualizar los valores de glucosa en cada momento desde nuestro smartphone.

### 1.3 Estructura de la memoria

Para cumplir los objetivos establecidos en el apartado anterior, este proyecto se ha dividido en los siguientes capítulos:

- Capítulo 1: Introducción. Se trata como afecta la diabetes en la población actual, además se plantea cual va a ser su incremento en un futuro cercano.
- Capítulo 2: Fundamentos fisiológicos de la diabetes. En este capítulo se analiza en profundidad cuál es el papel de la glucosa en el organismo humano como mecanismo de obtención de energía, cuáles son los problemas que plantea su acumulación en niveles altos y bajos en el flujo sanguíneo, y qué hormonas interfieren en esto. Posteriormente se explicará la diabetes Mellitus, con sus principales causas y consecuencias, además de los principales tipos de diabetes que existen.
- Capítulo 3: Sistemas de Medición de Glucosa. Existe multitud de técnicas para la medición y monitorización de la glucosa sanguínea, que pueden dividirse en técnicas invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas. Se analizará cada una de ellas, dándole mayor importancia a las no invasivas, que servirán de base para la búsqueda del diseño llevado a cabo en este trabajo fin de grado.
- Capítulo 4: Desarrollo del prototipo. Inicialmente se explicarán los principios físicos que juegan un papel relevante en la implementación del dispositivo no invasivo, para, posteriormente, elegir los materiales de nuestro prototipo. Después se procederá al diseño y montaje del prototipo. El sistema se construirá en torno a un microcontrolador. Como paso final se programará el microcontrolador utilizado para la medición de la glucosa.
- Capítulo 5: Pruebas y validación. Una vez se haya realizado el montaje del prototipo, se llevará a cabo la validación y calibración del dispositivo mediante ensayos a personas diabéticas y no diabéticas, usando como patrón un glucómetro invasivo por pinchazo subcutáneo.
- Capítulo 6: Conclusiones y líneas futuras. En este capítulo se muestran las conclusiones surgidas durante el desarrollo del prototipo, además de las posibles líneas futuras de ampliación de éste.

A continuación, se detalla cada uno de los capítulos expuestos anteriormente.



# 2 Fundamentos fisiológicos de la diabetes

En este capítulo se va a realizar un estudio acerca de cuál es el papel de la glucosa en el organismo humano y que problemas plantea su acumulación en él. Posteriormente se analizará qué es la diabetes Mellitus, sus principales tipos, y que riesgos conlleva en la salud.

## 2.1 Metabolismo

El metabolismo constituye todas aquellas reacciones químicas producidas en el organismo, basado en un equilibrio energético entre reacciones catabólicas y anabólicas, gracias a las moléculas de trifosfato de adenosina (adenosine triphosphate, ATP).

El catabolismo se basa en aquellas reacciones químicas que degradan moléculas complejas en compuestos más simples. En estas reacciones se produce más energía de la que se consume, y se libera energía química contenida en las moléculas orgánicas. Por el contrario, el anabolismo se basa en la combinación de moléculas simples y monómeros para formar componentes estructurales y funcionales complejos del organismo [2].

En la figura 2.1 se relacionan ambos tipos de reacciones. Podemos ver que el acoplamiento entre las reacciones que liberan y consumen energía a través de ATP están íntimamente relacionadas con la presencia de glucosa en el organismo.

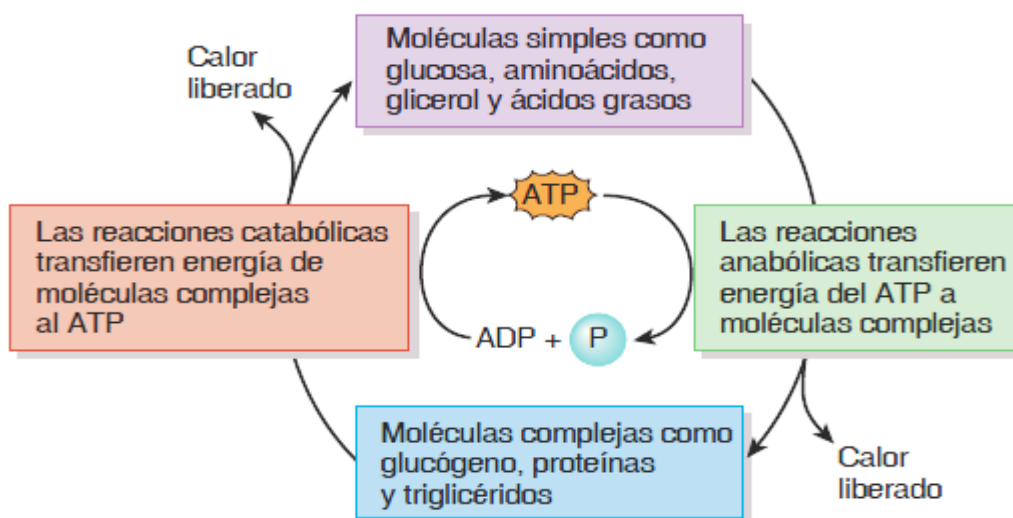
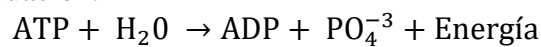


Figura 2.1: Reacciones catabólicas y anabólicas del organismo a través de ATP [2].

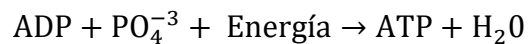
## 2.2 Trifosfato de adenosina (ATP)

El ATP constituye la fuente de energía de los sistemas vivos. Básicamente, transfiere la energía liberada de las reacciones catabólicas (como el catabolismo de la glucosa) para la realización de actividades celulares que requieren energía. Algunos ejemplos de estas actividades pueden ser en las contracciones musculares, movimientos de cromosomas en la división celular, transporte de sustancias a través de las membranas, y síntesis de moléculas más grandes a partir de otras más pequeñas [2].

Esta molécula se compone de tres grupos fosfato unidos a adenosina (unidad de adenina y azúcar de cinco carbonos ribosa). Cuando al ATP se le añade una molécula de agua, se elimina el tercer grupo fosfato ( $\text{PO}_4^{-3}$ ), y por consiguiente la reacción global libera energía, esta reacción está hidrolizada por la proteína ATPasa. Por tanto, se pasa de ATP a otra molécula llamada ADP (difosfato de adenosina) [2]. Esta reacción química puede verse en la siguiente ecuación:



La reserva energética de ATP es limitada, pero gracias a la enzima ATP sintetasa se agrega de nuevo un grupo fosfato al ADP:



La energía necesaria para la unión del grupo fosfato al ADP, proviene del catabolismo de la glucosa en la respiración celular.

## 2.3 La glucosa y su destino

La glucosa es un monosacárido o azúcar simple que contiene seis átomos de carbono, es decir, una hexosa y además una aldosa porque tiene el grupo carbonilo en el extremo del esqueleto de carbono. Su fórmula molecular es  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  y su estructura molecular viene recogida en la figura 2.2 [2].

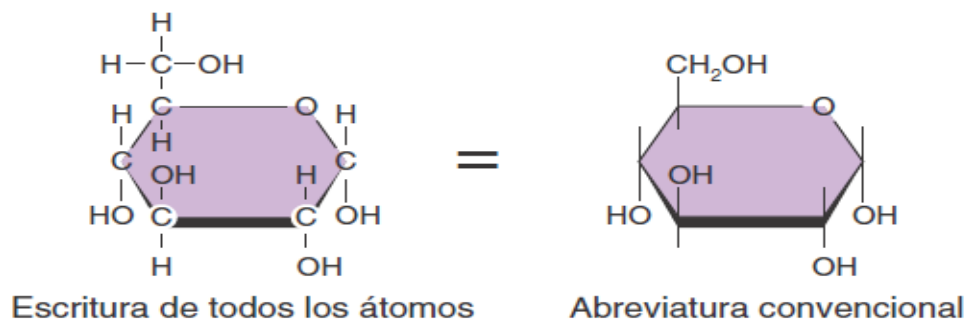


Figura 2.2: Estructura molecular de la glucosa [2].

Tanto los polisacáridos como los disacáridos se hidrolizan para obtener monómeros de glucosa (80%), fructosa y galactosa en la digestión de los hidratos de carbono. Sin embargo, parte de la fructosa se convierte en glucosa al absorberse en el intestino, las células hepáticas convierten la mayor parte de la fructosa remanente y casi toda la galactosa en glucosa, por lo que puede concluirse que el metabolismo de éstos corresponde a la glucosa en su mayoría [2].

La molécula de glucosa es el recurso primordial para la síntesis de los diferentes procesos que se enumeran a continuación:

- **Producción de ATP:** la glucosa se oxida para producir ATP requerida para proporcionar energía a las células.
- **Síntesis de aminoácidos:** las células pueden usar glucosa para formar aminoácidos que posteriormente producirán proteínas.
- **Síntesis de glucógeno:** mediante la glucogénesis se combinan monómeros de glucosa para formar el polisacárido glucógeno, utilizado por los hepatocitos y fibras musculares.
- **Síntesis de triglicéridos:** si el almacenamiento de glucógeno está completo, los hepatocitos pueden transformar la glucosa en glicerol y ácidos grasos para la litogénesis, es decir, la síntesis de triglicéridos.

Esta molécula, para ser utilizada por las células, debe atravesar la membrana plasmática y entrar al citosol. Se absorbe primero del tubo digestivo y los túbulos renales por transporte activo secundario a través de cotransportadores de  $\text{Na}^+$  – glucosa. Gracias a las moléculas de transporte GluT, la glucosa entra en casi todas las células por difusión facilitada. Si el nivel de concentración es alto, aumenta el número de moléculas GluT y GluT4 para aumentar la velocidad de esta difusión. Una vez la molécula de glucosa está dentro de la célula, es fosforilada y utilizada en los procesos que se detallan en la siguiente sección.

## 2.4 Catabolismo de la glucosa

La producción de ATP y, por consiguiente, la principal fuente de energía del organismo, se realiza a través de la oxidación de la glucosa, también conocido como respiración celular [2]. Esta incluye las cuatro reacciones siguientes:

- **Glucólisis:** proceso formado por una serie de reacciones de oxidación de la molécula de la glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico. Además también se generan dos moléculas de ATP y otras dos de  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Al no requerir oxígeno, recibe el nombre de respiración celular anaeróbica.
- **Formación de acetil coenzima A:** paso de transición para preparar el ácido pirúvico a su utilización en el ciclo de Krebs. En este proceso también se producen  $\text{NADH} + \text{H}^+$  y  $\text{CO}_2$ .
- **Ciclo de Krebs:** se produce la oxidación del acetil coenzima A y se producen  $\text{CO}_2$ , ATP,  $\text{NADH} + \text{H}^+$  y  $\text{FADH}_2$ .
- **Cadena de transporte de electrones:** oxidan el  $\text{NADH} + \text{H}^+$  y  $\text{FADH}_2$ , y transfieren los electrones mediante unos transportadores. Gracias a esta transferencia, a medida que los electrones van atravesando la cadena, una serie de reacciones liberan pequeñas cantidades de energía que se utilizan para formar ATP, siendo el aceptor final de electrones el oxígeno, de ahí que reciba el nombre de respiración celular aeróbica.

Este proceso general de oxidación de la glucosa para su obtención de ATP puede verse en la figura 2.3.

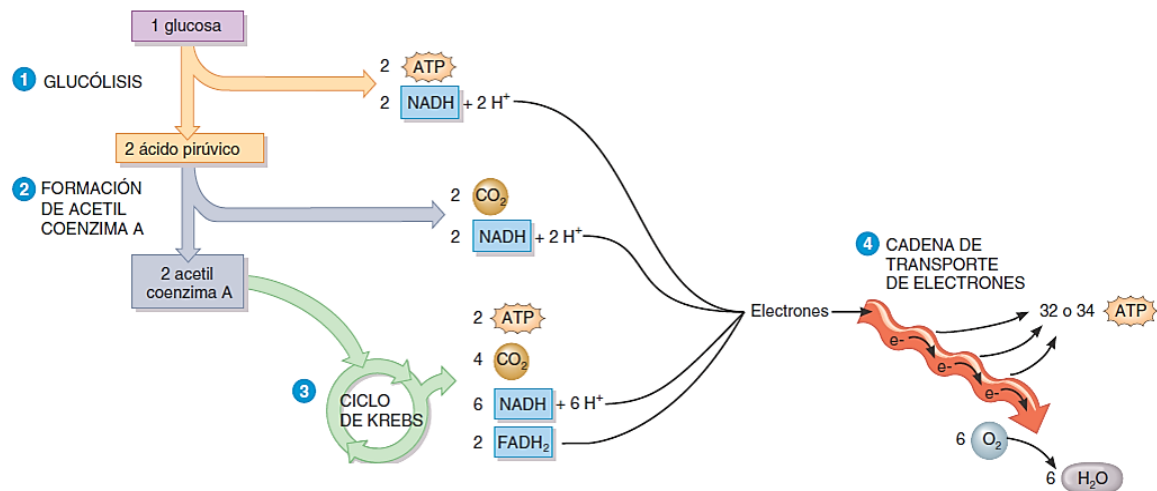


Figura 2.3: La oxidación de la glucosa: glucólisis, formación de acetil coenzima A, ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones [2].

## 2.5 Importancia de la insulina

Las células del páncreas constituyen una glándula endocrina, disponiéndose en racimos llamados ácinos que son los encargados de producir las enzimas digestivas. Diseminando a través de los ácinos se encuentran unos racimos de tejido endocrino conocidos como islotes pancreáticos [2], que se componen de cuatro tipos de células secretoras de hormonas:

- **Alfa o célula A:** secreta glucagón.
- **Beta o célula B:** secreta insulina.
- **Delta o célula D:** secreta somatostatina.
- **Célula F:** secreta polipéptido pancreático.

Nos centraremos en la insulina que es la hormona que interviene en la disminución de glucosa cuando su nivel de acumulación es elevado, acelerando el transporte de glucosa a las células, convirtiéndola en glucógeno (almacén de glucosa) a través de la glucogenogénesis, disminuyendo la glucogenólisis (degradación de glucógeno a glucosa) y la gluconeogénesis (biosíntesis de glucosa). Además, aumenta la lipogénesis (síntesis de ácidos grasos para formar triglicéridos) y la síntesis de proteínas. También es importante destacar que el glucagón es una hormona que se encarga de aumentar los niveles de glucosa cuando estos son bajos [2].

Los niveles de glucemia (nivel de azúcar en sangre) normales en estado de ayunas se encuentran en el intervalo de 70 a 110 mg/100 mL (3.9-6.1 mmol/litro) y se eleva hasta los 120-140 mg/100 mL después de la ingesta de alimentos (estado postprandial) [2]. Estos niveles se vuelven al rango normal después de dos horas de la última ingesta de hidratos de carbono.

## **2.6 Diabetes Mellitus**

Se trata de una afección grave y a largo plazo (o crónica) producida como consecuencia de niveles altos de glucosa en sangre debido a que el cuerpo no es capaz de producir insulina, la cantidad no es suficiente o no puede utilizar la que produce de manera eficaz.

Como se ha comentado anteriormente la insulina juega un papel fundamental, en el transporte de la glucosa del torrente sanguíneo hasta las células, e incluso en el metabolismo de proteínas y grasas. Por tanto, un déficit continuado de insulina puede provocar que los órganos se dañen, lo que conlleva enfermedades cardiovasculares (ECV), lesión de los nervios (neuropatía), enfermedades renales (nefropatía) y afección ocular. Sin embargo, gracias a un tratamiento adecuado de la diabetes puede retrasarse estas complicaciones o incluso prevenirse [1].

Existen tres tipos principales de diabetes Mellitus: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, y diabetes gestacional. Se van a explicar con detalle en esta sección.

### **2.6.1 Diabetes tipo 1**

Causada por una reacción autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario ataca a las células beta del páncreas encargadas de producir la insulina. Debido a esto, el cuerpo no produce insulina o la cantidad es insuficiente. Puede deberse a la combinación de una sensibilidad genética, infección vírica, algunas toxinas o factores alimenticios. Este tipo de diabetes puede afectar a cualquier edad, aunque es más frecuente en niños y jóvenes. Algunos de los síntomas típicos son la sed excesiva, orina frecuente y pérdida de peso.

Las personas que padecen esta enfermedad necesitan inyecciones de insulina para controlar los niveles adecuados de glucosa. Gracias a un tratamiento diario adecuado, pueden llevar una vida saludable y retrasar o prevenir muchas complicaciones originadas por la diabetes [1].

### **2.6.2 Diabetes tipo 2**

La hiperglucemia ocasionada por la diabetes tipo 2 se debe a la incapacidad de las células del organismo de responder de forma correcta a la insulina. En este estado de resistencia a la insulina, la hormona no es eficaz y provoca un aumento de producción de esta hormona. Con el tiempo puede ocasionar una producción inadecuada por las células beta pancreáticas, que puede deberse a predisposición genética y desencadenantes ambientales. Es muy frecuente que la padezcan personas mayores, aunque también están padeciéndola cada vez más niños y jóvenes como consecuencia de la obesidad, falta de actividad física y alimentación inadecuada.

Al presentar síntomas y cambios menos drásticos, en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza tarde, y estas personas pueden presentar complicaciones como retinopatía o úlceras en miembros inferiores que no llegan a curarse. El tratamiento que se aplica para esta diabetes tipo 2 es un estilo de vida basado en una dieta sana, con actividad física, no fumar y mantener un peso corporal saludable. Además, se suelen administrar vía oral medicamentos compuestos de metformina si no se puede mejorar el estilo de vida.

Es imprescindible controlar los niveles de presión sanguínea y lípidos en sangre, además de regular el control metabólico. Así, se podrá detectar complicaciones renales, retinopatía, neuropatía, ateriopatía periférica y úlceras en las piernas [1].

### 2.6.3 Diabetes Mellitus gestacional

Diagnosticada durante el embarazo puede ocurrir en cualquier periodo de éste. Entre el 75% - 90% de los casos de hiperglucemia en el embarazo se deben a esta diabetes gestacional. Para su detección se utiliza una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) con la medición de la concentración de glucosa en plasma durante ayunas y una o dos horas después de la ingesta de 75 gramos de glucosa [1].

### 2.6.4 Tolerancia anormal de glucosa

La tolerancia anormal de glucosa (TAG) o alteración de glucosa en ayunas (AGA) son niveles altos de glucosa por encima de los valores normales pero que no se sitúan en el umbral de diagnóstico de la diabetes. La TAG y AGA son importantes porque pueden ser antecedentes de la diabetes tipo 2 y de padecer ECV. A través del estudio de estas alteraciones pueden gestionarse los tratamientos adecuados prematuramente [1].

### 2.6.5 Otros tipos de diabetes

Diabetes monogénica: originada por un solo gen, a diferencia de la diabetes tipo 1 y 2 que son consecuencia de varios genes y factores ambientales. Representa entre el 1.5% y 2% con respecto a los casos totales de diabetes. Este tipo de diabetes puede clasificarse en diabetes mellitus neonatal, diabetes tipo MODY, y diabetes asociada a enfermedades sindrómicas [1].

## 2.7 Complicaciones de la diabetes

La diabetes Mellitus puede provocar complicaciones agudas que dan lugar a alteraciones importantes como la precipitación de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares. Sin embargo, también puede causar daños permanentes en la disfunción y fallo en varios órganos como los ojos, riñones y corazón [3].

### 2.7.1 Complicaciones agudas

- **Hipoglucemia:** complicación frecuente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes en el que los niveles de glucemia son inferiores a 60 mg/dl. Suele ocurrir en pacientes con un tratamiento intensivo de insulina, con larga evolución de esta enfermedad o aquellas personas que padecen neuropatía autónoma. Puede ser leve (ansiedad, inquietud, taquicardia, palpitaciones, temblores, sudoración, falta de concentración, mareo, hambre y visión borrosa), moderada (deterioro del estado neurológico en la función motora, confusión o conducta inadecuada) o grave (puede dar lugar a coma, crisis convulsivas o deterioro neurológico).
- **Hiperglucemia:** causa complicaciones metabólicas debido al déficit relativo o absoluto de la insulina. Puede desembocar en cetoacidosis diabética (frecuente en diabetes tipo 1 debido a falta de insulina, y con nivel de glucemia superior a 300 mg/dl, cetonemia superior a 3 mmol/L y acidosis con pH superior a 7.3). También puede desembocar en coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (frecuente en diabetes tipo 2 ocasionando una mortalidad mayor al 50%, con glucemia plasmática superior a 600 mg/dl y osmolaridad superior a 320 mOsmol/l en ausencia de cuerpos cetónicos acompañados de depresión sensorial y signos neurológicos) [3].

### 2.7.2 Complicaciones crónicas

Se trata de complicaciones a largo plazo, ocasionadas por la hiperglucemia y otros factores tales como la hipertensión arterial, dislipemia, y tabaquismo principalmente. Este tipo de problemas de salud pueden dividirse en macrovasculares, microvasculares y pie diabético [3].

**Microvasculares:** incluye la retinopatía, nefropatía y neuropatía.

- **Retinopatía:** es una de las principales causas de ceguera afectando a la microvascularización de la retina, siendo esta estructura la más afectada por la diabetes, ocasionando oftalmopatía diabética (interviene en el cristalino, cámara anterior, córnea, iris, nervio óptico y nervios oculomotores). Los diabéticos Tipo 1 suelen presentarla en algún grado y más del 60% para los Tipo 2. Para determinarla se estudian factores como la duración de la diabetes, valores de la hemoglobina glucosilada, elevación de la presión arterial y cifra de lípidos.

Puede evolucionar de tres formas distintas: retinopatía de origen o no proliferativa (aparición de microaneurismas, hemorragias, exudados duros y edema macular), retinopatía preproliferativa (exudados algodonosos, anomalías arteriales y capilares) y la retinopatía proliferativa (neoformación de nuevos vasos en retinas y humor vítreo, hemorragias vítreas y desprendimiento de retina). Para su tratamiento es necesario llevar a cabo un control de la glucemia y de la presión arterial por debajo de 130/85 mm/Hg.

- **Nefropatía:** es la principal causa de la insuficiencia renal, suele ser más frecuente en los pacientes de tipo 2 mientras que en los diabéticos de tipo 1 esta incidencia suele estabilizarse o descender. También ocasiona albuminuria superior a 300 mg/24 h e hipertensión. Para su tratamiento es necesario un control de la presión arterial a niveles inferiores de 130/85 mm/Hg, control de la glucemia, restricción proteica de la dieta, y control de otros factores cardiovasculares.
- **Neuropatía:** es la complicación menos frecuente y ocasiona disfunción nerviosa. Sus principales consecuencias son hormigueo en miembros inferiores, hiperestesia, quemazón, dolor, espasmos, fasciculaciones, calambres; en la planta del pie un dolor agudo, quemante e hiperestesia cutánea; debilidad muscular y amiotrofia; mononeuropatía afectando a un solo nervio; complicaciones gastrointestinales, genitourinarias, cardiovasculares y sudorales.

Para su tratamiento, al igual que la nefropatía y la retinopatía, es necesario un control de la glucemia, supresión del tabaco y alcohol, tratamiento de trastornos gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y de la hipoglucemia inadvertida.

**Macrovasculares:** corresponde a la macroangiopatía (afección arteriosclerótica de vasos de tamaño medio y grande). Es similar a la arterosclerosis, sin embargo, su inicio es más precoz y tiene mayor gravedad. La macroangiopatía puede dividirse en cardiopatía isquémica (angina, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y muerte súbita), arteriopatía periférica (lesión en miembros inferiores en arterias tibioperoneas), enfermedades cerebrovasculares y estenosis de la arteria renal (insuficiencia renal).

El tratamiento a seguir debe ser abandonar el tabaquismo, control estricto de la glucemia y de la presión arterial, administración diaria de ácido acetilsalicílico, fármacos bloqueadores beta, controlar la concentración de lípidos y la hipertensión.

**Pie diabético:** es una de las principales causas de amputación de los pies ocasionada por lesiones tisulares y aparición de úlceras como consecuencia de la hiperglucemia con la coexistencia de la isquemia.

# 3 Sistemas de Medición de Glucosa

La diabetes Mellitus es una enfermedad que cada vez afecta a más personas en el mundo, por ella en la actualidad existe un gran interés en su análisis y estudio para encontrar un sistema de control y monitorización de la glucosa. En la figura 3.1 se muestra un esquema general de los tipos de sensores de glucemia que existen, se pueden dividir en medición continua (monitorización constante) y discreta (medición en instantes determinados). Dentro de estos dos tipos de medición suele diferenciarse principalmente en si la medición es invasiva y no invasiva.

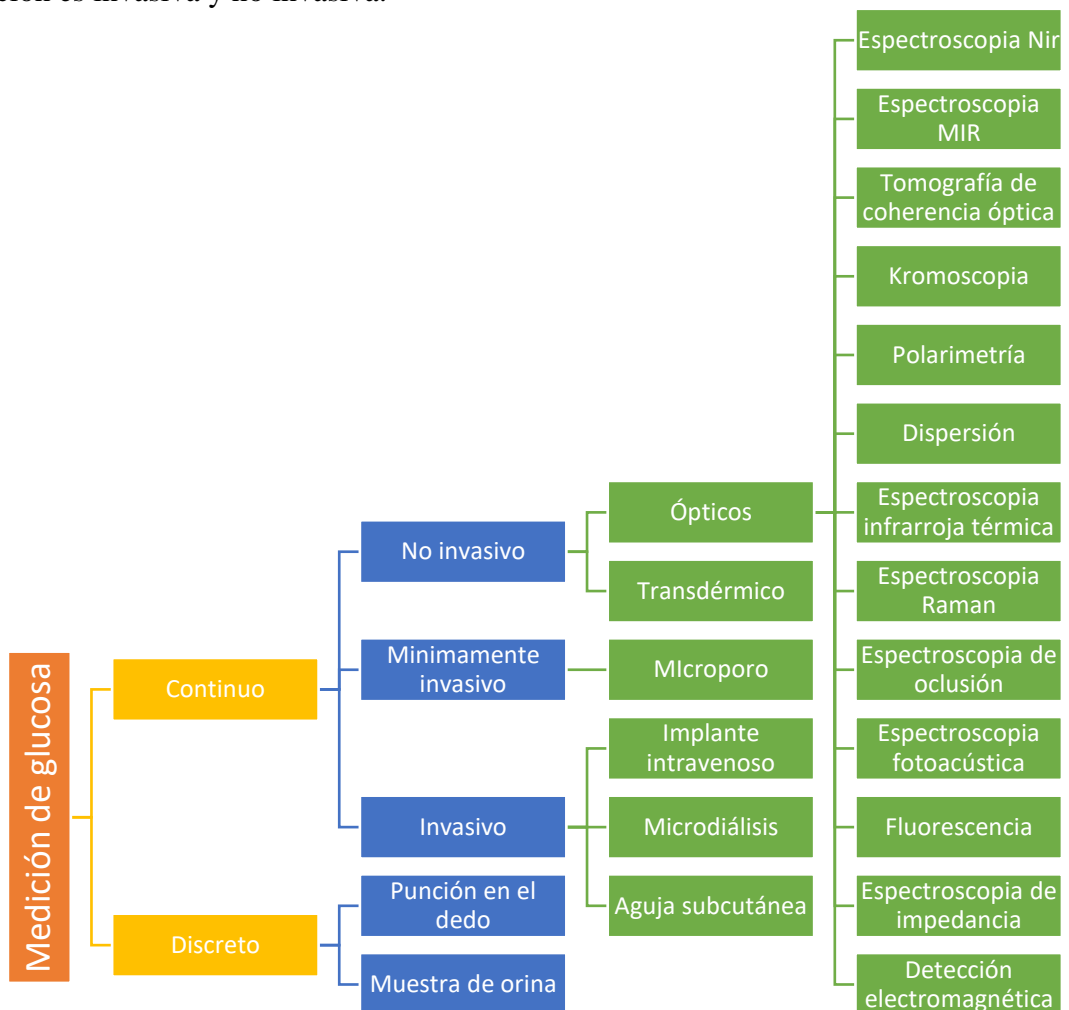


Figura 3.1: Sistemas de medición actuales de glucosa en sangre [Elaboración propia].

A continuación, se va a describir las diferentes técnicas que se han reflejado en la figura 3.1, haciendo hincapié en las no invasivas, que van a servir de base para el diseño y desarrollo del sistema de medición de glucosa que se propone en este proyecto [5].

### 3.1 Sensores no invasivos

#### 3.1.1 Transductores ópticos

Los transductores ópticos utilizan la luz en frecuencias variables para detectar glucosa, utilizando las diferentes propiedades que presenta la luz para interactuar con moléculas de glucosa de una manera dependiente de la concentración.

##### 3.1.1.1 Espectroscopia de absorción infrarroja

- Espectroscopia de Infrarrojo Medio (MIR): la luz empleada tiene una longitud de onda alta, de entre 2500 nm y 50000 nm, por lo que su capacidad de penetración es baja, y solo permite medir concentraciones de glucosa superficiales. La técnica consiste en medir la intensidad de un haz de luz de longitud de onda específica antes y después de la interacción con la materia, siendo utilizada para medir concentraciones de glucosa en sangre ISF y agua in vitro. Sin embargo, hay otras moléculas, como las de agua, que absorben este infrarrojo, lo que dificulta la medición de glucosa. A pesar de ello, con este método se han medido concentraciones de glucosa in vitro en sangre con un error medio de 0.95 mmol/l [14].
- Espectroscopia de Infrarrojo cercano (NIR): la luz incidente tiene una longitud de onda entre 700 nm y 1400 nm, gracias a lo cual el 95% de la luz atraviesa el estrato córneo y la epidermis hacia el espacio subcutáneo, independientemente de la pigmentación de la piel. Su utilización en técnicas no invasivas para medir la concentración de hemoglobina oxigenada está teniendo gran éxito [15]. Para calcular las concentraciones de glucosa a partir del espectro de absorción, se han utilizado técnicas de transmisión y reflexión [5].

Estos métodos de espectroscopia de absorción infrarroja, presentan múltiples problemas tales como la dispersión de la luz, que reduce la señal y aumenta el ruido. La dispersión depende de la hidratación, el flujo sanguíneo, la temperatura y los metabolitos no glucosídicos. Hay una heterogeneidad significativa de estructuras que absorben y/o dispersan la luz (como la grasa) que obligan a llevar a cabo una calibración frecuente. Los métodos espectroscópicos NIR también necesitan superar la distribución heterogénea de glucosa entre las células, intersticio y sangre dentro de la piel. Además, esta técnica está influenciada por interferencias y es dependiente de la temperatura.

En la figura 3.2 se recoge un esquema general de un sistema basado en la técnica de espectroscopia de absorción.

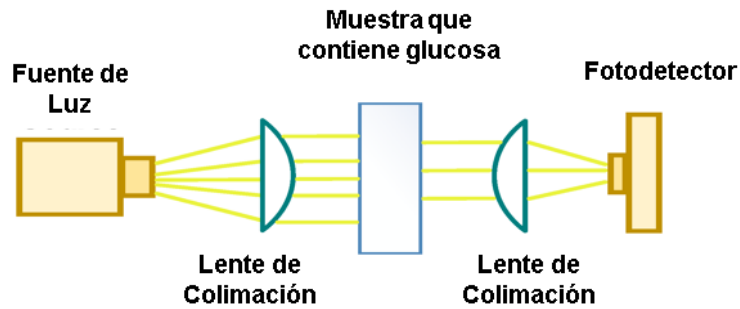


Figura 3.2: Esquema de la espectroscopia de absorción [Readaptación, 52].

### 3.1.1.2 Kromoscopia

La kromoscopia evalúa las intensidades relativas de las respuestas espectroscópicas superpuestas de cuatro detectores que registran espectros sobre diferentes longitudes de onda de luz NIR. El análisis vectorial complejo se utiliza para mejorar la diferenciación entre el analito objetivo y las interferencias. Hasta la fecha, la urea y la glucosa se han diferenciado con éxito in vitro en soluciones binarias [16].

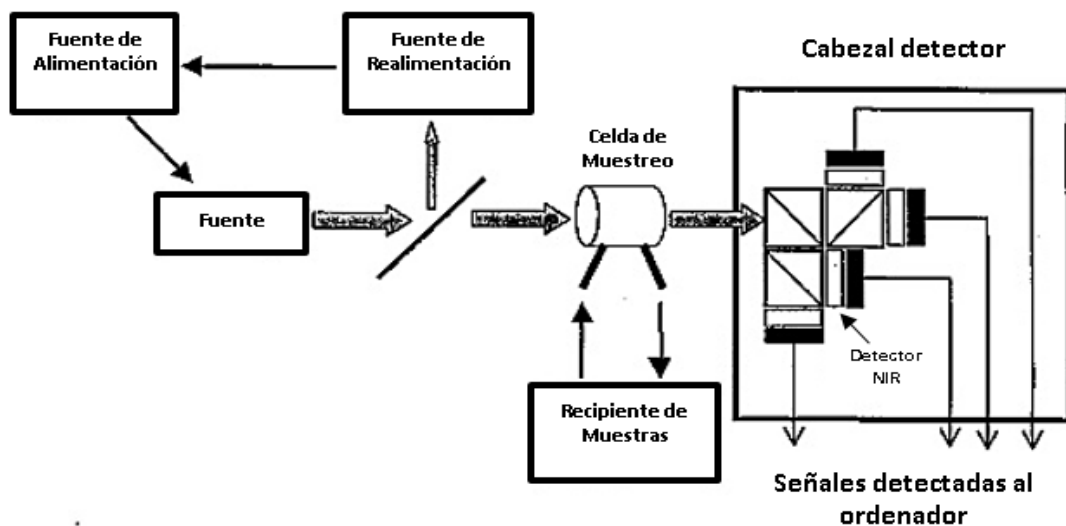


Figura 3.3: Sistema de Kromoscopia [Readaptación, 16].

### 3.1.1.3 Infrarrojo térmico

El infrarrojo térmico es una técnica de medición basada en el principio de que la microcirculación cutánea depende de la concentración local de glucosa. Esto puede explorarse a través de variaciones de temperatura periódicas y controladas en la piel, y evaluando la dispersión de luz MIR en la piel a diferentes profundidades de tejido. Después de calibrar el sistema a la temperatura adecuada, el grado de dispersión se puede correlacionar con las concentraciones de glucosa [5].

### 3.1.1.4 Espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman evalúa la dispersión de la luz de una sola longitud de onda, y permite analizar bandas de absorción altamente específicas para identificar y cuantificar moléculas. Esto depende de los estados de energía rotacional o vibracional dentro de una molécula. Tiene el beneficio de reducir la interferencia que introduce el agua en la espectroscopia MIR o NIR. Sin embargo, la señal de Raman es más débil que con otras tecnologías, requiriendo potentes detectores de concentraciones fisiológicas de glucosa. Además, esta señal está influenciada por la turbidez, hematocrito, espesor de la piel y melanina. Al igual que con otras técnicas ópticas, esta espectroscopia requiere análisis multivariados [17]. En las últimas investigaciones se ha empleado la espectroscopia Raman con superficie mejorada, lo que ha permitido aumentar la señal considerablemente. Sin embargo, esta técnica hace necesaria la implantación de nanopartículas metálicas [5].

Ensayos in vitro usando esta técnica han demostrado la detección clínicamente aceptable de glucosa en soluciones con presencia de urea, ascorbato y lactato [18].

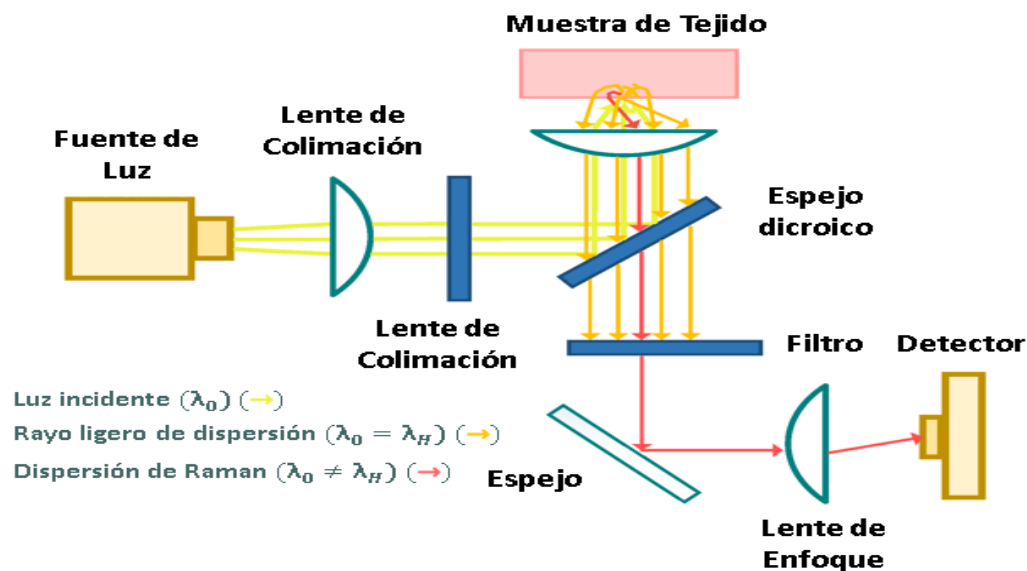


Figura 3.4: Sistema de espectroscopia de Raman [Readaptación, 52].

### 3.1.1.5 Polarimetría

La polarimetría mide la dispersión rotatoria óptica de la luz polarizada, siendo esta última la luz en la que todas las ondas oscilantes están en el mismo plano. Por tanto, una sustancia ópticamente activa es aquella que puede rotar el plano de la luz polarizada. Cuando la luz polarizada incide a través de una solución de una sustancia ópticamente activa, el plano de polarización de la luz que ha atravesado dicha sustancia se encuentra rotado respecto al incidente. Este ángulo de rotación puede medirse por un polarímetro.

La rotación de la luz depende de multitud de factores, tales como el pH, la temperatura, la longitud de onda de la luz, la trayectoria de la luz y la propia concentración de la molécula objetivo. Mantener la polarización del haz de luz mientras éste atraviesa la piel no es posible, y la tecnología necesita medir ángulos de rotación de miligrados en condiciones de porcentajes mayores a 95% de polarización retenida a través de tejido de menos de 4 mm de espesor. En consecuencia, la glucosa intersticial y en sangre no se

pueden medir con esta tecnología. Sin embargo, es posible implementarlo para trabajar a través de la cámara anterior del ojo. Un obstáculo en esta técnica es la córnea, que causará alguna rotación intrínseca. Esta rotación puede ser compensada con el uso de un hardware específico [19].

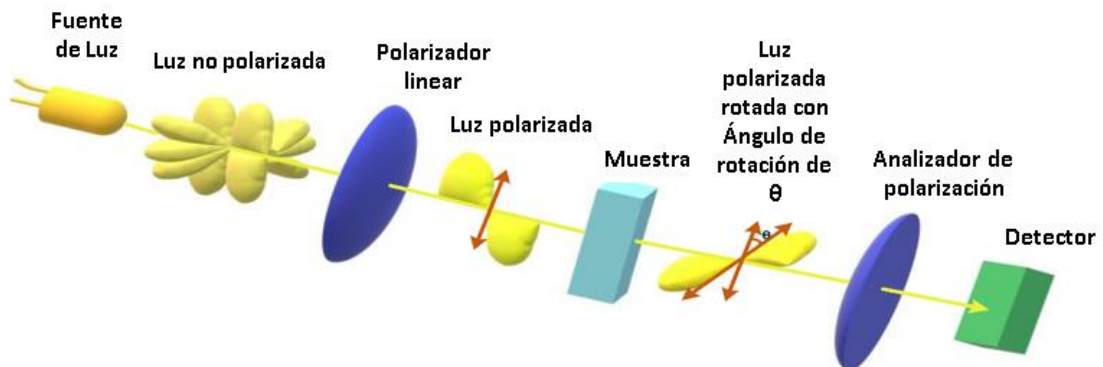


Figura 3.5: Esquema de la técnica de Polarimetría [Readaptación, 52].

### 3.1.1.6 Dispersión

La propiedad de dispersión óptica de un tejido depende de los índices de refracción relativos de una partícula (membranas celulares, fibras de colágeno) y su medio (sangre). Conforme las concentraciones de glucosa aumentan, el índice de refracción de la sangre o ISF decrece, mientras que el de la matriz circundante permanece constante, cambiando el grado de dispersión de la luz NIR. La dispersión es, por lo tanto, una medida indirecta de la concentración de glucosa. Los estudios in vivo han demostrado que la dispersión reduce aproximadamente un 1 % por cada 5.5 mmol/l de aumento de la concentración de glucosa [20]. La desviación en la medida se debe a movimientos de artefactos, cambios de temperatura y cambios en otros parámetros fisiológicos como el agua y las proteínas.

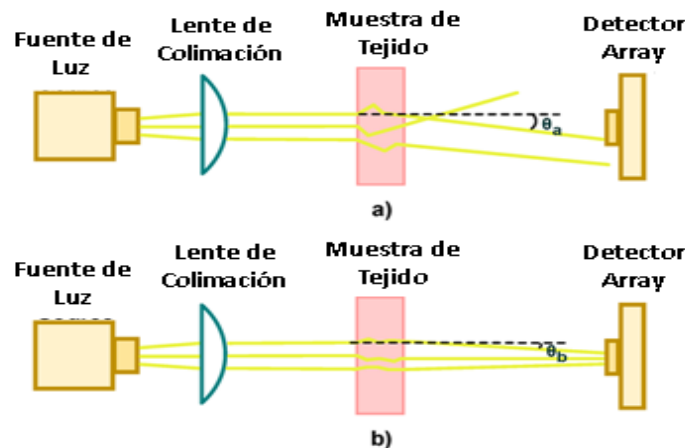


Figura 3.6: Esquema simplificado de la espectroscopia de dispersión: a) baja concentración de glucosa en los tejidos. b) alta concentración de glucosa en los tejidos. [Readaptación, 52].

### 3.1.1.7 Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen óptica de alta resolución. El sistema OCT utiliza una fuente luminosa de baja coherencia<sup>1</sup> dentro del rango NIR, con una longitud de coherencia<sup>2</sup> entre 10 y 15  $\mu\text{m}$ , una señal interferométrica procedente de la muestra de tejido y un espejo de referencia. La Figura 3.7 muestra el esquema de un sistema de OCT, que incluye la óptica del interferómetro y una

<sup>1</sup>Baja coherencia: las ondas que conforman la fuente luminosa no están en fase unas con otras.

<sup>2</sup>Longitud de coherencia: distancia de difusión en la que una onda coherente conserva un determinado grado de coherencia.

configuración de fotodetector. La emisión desde la fuente luminosa se divide en dos haces, uno se retransmite hacia la muestra de tejido y el segundo haz se refleja desde un espejo de referencia hasta el divisor del haz [21,22,23]. La combinación de los haces que vuelven de la muestra y del espejo de referencia da como resultado la señal interferométrica en el divisor del haz. El fotodetector recoge este patrón de interferencia. La intensidad medida dependerá de la concentración de glucosa a diferentes profundidades de tejido, hasta 1.6 mm.

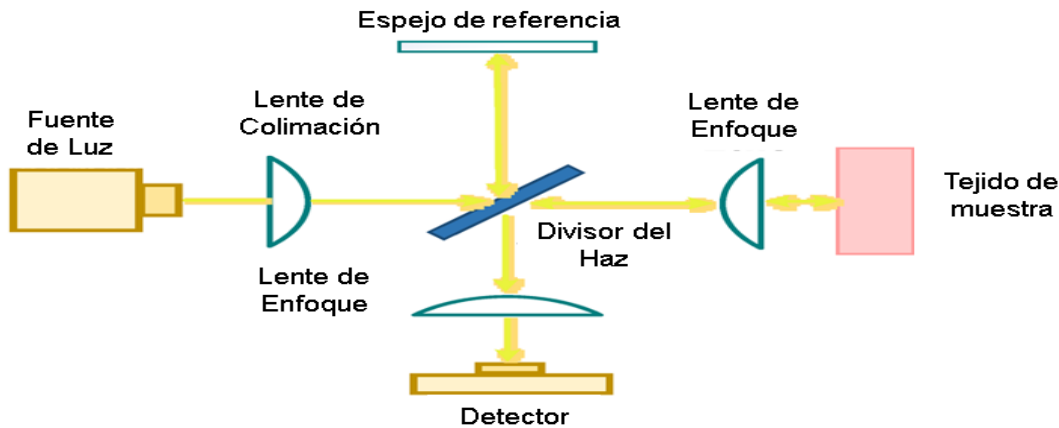


Figura 3.7: Esquema de la tomografía de coherencia óptica [Readaptación, 52].

### 3.1.1.8 Espectroscopia de oclusión

La espectroscopia de oclusión utiliza la técnica de dispersión y explora el flujo arterial pulsante. Al igual que con la dispersión y la tomografía de coherencia óptica, es una medida sustitutiva para la glucosa. La agregación de eritrocitos mejora la transmisión de la luz y puede reproducirse in vivo aplicando una presión mayor que la sistólica en la punta del dedo durante 2-3 segundos. La medición del patrón de dispersión en el sitio de agregación de eritrocitos permite calcular la concentración de glucosa arterial [24]. Sin embargo, es vulnerable a variables intravasculares como el tratamiento farmacológico, la agregación eritrocitaria intrínseca, la concentración de ácidos grasos libres y los quilomicrones [25].

### 3.1.1.9 Espectroscopia fotoacústica

Este método se basa en que la absorción de la luz provoca ondas ultrasónicas. El tejido es iluminado por una fuente de luz a una longitud de onda específica y la radiación absorbida causa un calentamiento localizado. El pequeño aumento de temperatura depende de la capacidad calorífica específica del tejido irradiado, y el volumen de expansión de dicho calentamiento provoca un pulso ultrasónico que puede detectarse. El aumento de las concentraciones de glucosa en los tejidos reduce la capacidad calorífica específica de los tejidos y aumenta así la velocidad del pulso generado. Esta tecnología se ha probado en solución acuosa, en simulaciones tisulares a base de gelatina, sangre entera e in vivo y no se observó interferencia de NaCl, colesterol o albúmina [26,27].

### 3.1.1.10 Fluorescencia

La fluorescencia utiliza el principio de emisión de luz variable de moléculas que se encuentran en diferentes estados. Es rápido, sin reactivos y extremadamente sensible. Muchos sensores de glucosa basados en esta técnica se basan en la afinidad entre la glucosa y un marcador fluorescente, que se unen competitivamente con un receptor

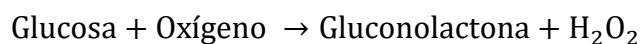
específico para ambos. La concanavalina A (ConA), se utiliza frecuentemente como molécula receptora ya que tiene cuatro sitios de unión a la glucosa [28]. Los aglutinantes comúnmente utilizados son dextran,  $\alpha$ -metil-D-manósido y proteína glucatada.

Este método se utilizó por primera vez para detectar glucosa en 1984, la ConA fue inmovilizada en la pared interna de una fibra de microdiálisis conectada a una fibra óptica única. La dextra fluorocetina dentro de la fibra fue desplazada de los sitios de unión por la glucosa, causando un aumento de la fluorescencia proporcional a la concentración de glucosa [29].

En 1988, este concepto evolucionó añadiéndose un sistema de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) [43]. En esta propuesta, la energía se transfiere de una molécula donante fluorescente a una molécula aceptora por interacción dipolo-dipolo, lo que conduce a una disminución de la fluorescencia y una disminución en la vida útil de la molécula donante. A medida que la glucosa desplazaba la dextra marcada, la distancia entre el donante y el aceptor aumentaba, llevando a una disminución de la señal FRET. La detección de glucosa es lineal hasta una concentración de 11.1 mmol/l. En condiciones normales, la ConA se agrega irreversiblemente en un período de horas, por lo que no es adecuado como parte de un sensor de glucosa. Sin embargo, trabajos recientes han incluido inmovilizarla dentro de una cápsula de hidrogel o en una membrana [44,45].

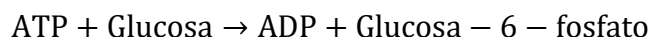
Otras técnicas de fluorescencia utilizan reacciones catalizadas por enzimas para cambiar el estado fluorescente.

La glucosa oxidasa  $GO_x$  cataliza la reacción:



La fluoresceína puede unirse a la glucosa oxidasa y utilizarse además midiendo el consumo de oxígeno o la producción de peróxido de hidrógeno por fluorescencia [46].

Las enzimas hexoquinasa o glucocinasa catalizan el siguiente proceso:



La hexoquinasa de la levadura tiene fluorescencia intrínseca que se apaga mediante la unión de la glucosa, por lo que es un candidato ideal para un sensor de glucosa. Sin embargo, es una enzima inestable a temperatura fisiológica [47]. Se puede inmovilizar en un sol-gel, mejorando la estabilidad, la biocompatibilidad y el rango cinético de la enzima [48]. La inmovilización también evita el apagado de la fluorescencia por interferencias [49].

La adición de insulina no tiene ningún efecto sobre la fluorescencia, lo que sugiere que el tratamiento de la diabetes no alteraría la señal. Los ácidos grasos libres y el  $\beta$ -hidroxibutirato tampoco tienen efecto en la señal [5].

### 3.1.2 Sensores transdérmicos

#### 3.1.2.1 Iontoforesis inversa

La iontoforesis inversa es una técnica transdérmica que usa la aplicación de energía física para acceder a la sangre intersticial. Una baja corriente eléctrica se aplica a través de la piel entre dos electrodos, causando que las especies cargadas y no cargadas pasen a través de la dermis a tasas significativamente mayores que la permeabilidad pasiva, con iones moviéndose a en la piel para mantener la neutralidad. La piel se carga negativamente a pH fisiológico y es selectivamente permeable a cationes, principalmente de sodio. El flujo inducido por la iontoforesis inversa lleva moléculas neutras, incluida la glucosa, del ánodo al cátodo como puede verse en la figura 3.8 [30]. La glucosa puede ser detectada dentro del fluido recogido utilizando un electrodo de platino a base de glucosa oxidasa, detectando la producción de  $H_2O_2$  [5].

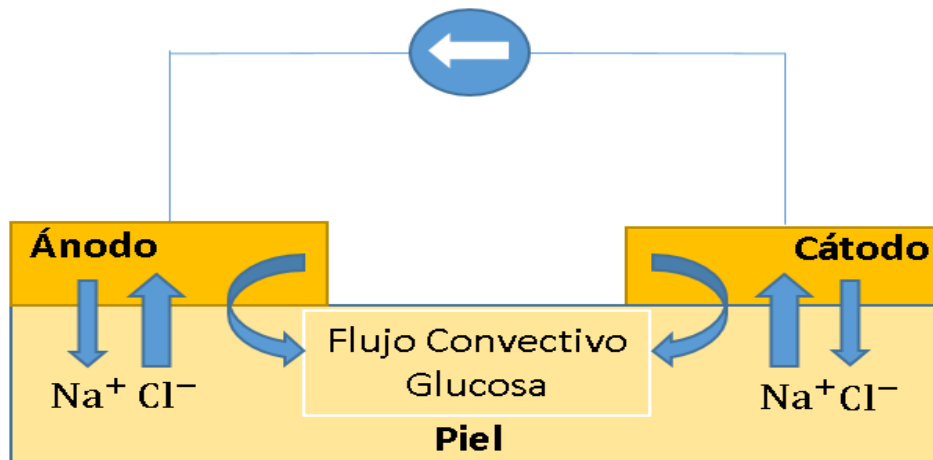


Figura 3.8: Sistema de Iontoforesis inversa [Readaptación, 5].

Esta técnica tiene varias ventajas, como que el suministro de oxígeno no es un factor determinante de la glucosa oxidasa por su baja concentración. Además, la piel filtra moléculas grandes, reduciendo la incrustación del electrodo y, en el sistema de iontoforesis, las especies electroquímicamente activas que pueden ser interferentes, como el urato y el ascorbato, se retiran del electrodo del sensor al ánodo. Sin embargo, el sistema es complicado de usar y requiere un largo tiempo de calentamiento junto con la calibración. La baja corriente de energía provoca de eritema leve a moderada y el sistema no funciona si hay sudor presente en la piel [31].

El sensor de iontoforesis inversa Cygnus GlucoWatch fue el primer sensor transdérmico de glucosa autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). En ensayos clínicos se mostró una precisión adecuada para el control de la glucosa en sangre en el hogar, pero no fue útil para la detección de hipoglucemia con una sensibilidad del 23% en concentraciones de glucosa de 3.3 mmol/l y una tasa de falsa alarma del 51%, por lo que fue retirado del mercado en 2008 [5].

#### 3.1.2.2 Sonoforesis

Esta técnica utiliza ultrasonido de baja frecuencia para aumentar la permeabilidad de la piel al causar expansión y contracción de inclusiones gaseosas dentro del estrato córneo que abre vías para la ISF. En ensayos clínicos, 2 min de aplicación de ultrasonidos seguidos por un período de vacío de 5 min permitieron extraer ISF a una velocidad de 25  $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{h}$  (mayor que la iontoforesis inversa) [33]. El grado de recolección de ISF varía

10 veces entre los pacientes y entre los puntos de aplicación de la técnica dentro de los pacientes. En ensayos posteriores, la técnica se ha refinado y no se requiere vacío. El uso de un período de ultrasonido más corto y el ácido láctico hiperosmolar mejoran el rendimiento ISF [34].

### 3.1.2.3 Técnica de ampollas de succión de la piel

Cuando se aplica un vacío sobre una pequeña área de la piel, se forma una ampolla de unos milímetros de diámetro en la unión dérmico-epidérmica [35]. El líquido puede ser recogido de la ampolla y analizarse, presentando una composición similar al suero pero con una concentración de proteínas más baja. Esta técnica de succión cutánea es un procedimiento bien tolerado e indoloro, con bajo riesgo de infección, y la concentración de glucosa en el líquido es inferior a la observada en el plasma, pero se correlaciona bien [36].

### 3.1.2.4 Microporos y microagujas

Las técnicas de microporos perforan el estrato córneo sin penetrar todo el espesor de la piel. Los microporos pueden ser formados por láser pulsado o por la aplicación local de calor. El fluido intersticial puede entonces ser recogido por vacío. En numerosos ensayos se ha mostrado una buena correlación de concentraciones de glucosa con mediciones de referencia.

Las microagujas de 175  $\mu\text{m}$  de espesor han sido utilizadas para tomar muestras de sangre capilar. Las agujas son casi insensibles y la sangre puede analizarse utilizando un sistema de electrodos basado en enzimas [37]. También se han desarrollado microagujas de vidrio para el muestreo de ISF con una matriz multiaguja bajo presión negativa [38]. Estas han reportado buena correlación con la glucosa capilar.

### 3.1.2.5 Espectroscopia de impedancia

Esta espectroscopia mide las propiedades dieléctricas de un tejido. Una pequeña corriente alterna se pasa a través de un tejido y la impedancia se registra en función de la frecuencia. La glucosa se mide indirectamente por su interacción concentración-dependiente con los glóbulos rojos. Esto tiene la ventaja de proporcionar información sobre la glucosa en el compartimento vascular. Sin embargo, la variación de la temperatura, la sudoración y el movimiento son todas fuentes de error y la técnica requiere calibración [39].

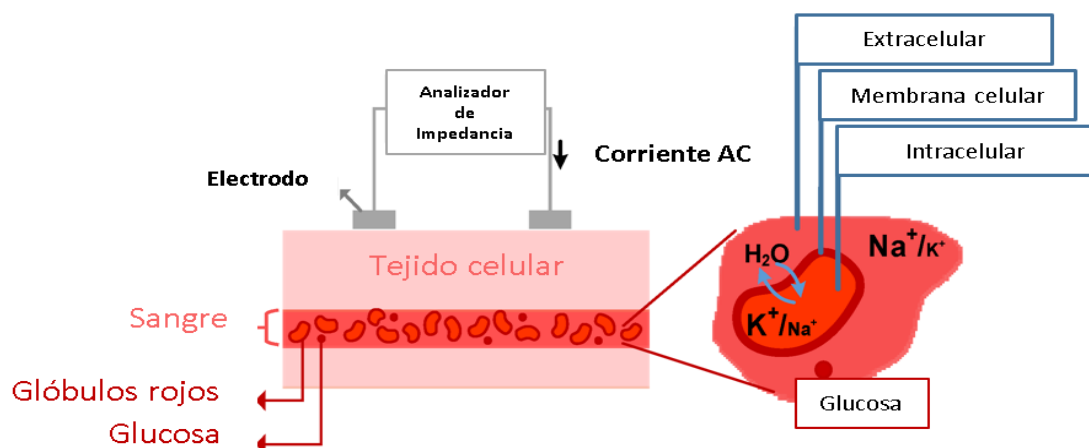


Figura 3.9: Esquema de la espectroscopia de impedancia [Readaptación, 52].

## 3.2 Sensores invasivos

### 3.2.1 Sensores subcutáneos de tipo aguja

La glucosa puede detectarse mediante electrodos enzimáticos, que utilizan enzimas que catalizan las reacciones rédox<sup>3</sup> y, al hacerlo, aceptan o donan electrones. Este movimiento de electrones puede aprovecharse para producir una corriente o tensión dependiente de la concentración, que puede medirse utilizando electrodos. La  $GO_x$  produce peróxido de hidrógeno, que es directamente proporcional a la concentración de glucosa. El peróxido se puede medir amperométricamente con un potencial de aproximadamente 0,7 voltios usando un electrodo de platino (figura 3.10). Esta glucosa oxidasa es específica para la glucosa, pero es capaz de utilizar fuentes de oxidación alternativas (mediadores) y permite que sea independiente de las concentraciones locales de oxígeno. Otra ventaja de los mediadores es que pueden regenerarse en potenciales evitándose la interferencia de otros analitos como el ascorbato, el urato y el paracetamol [40].

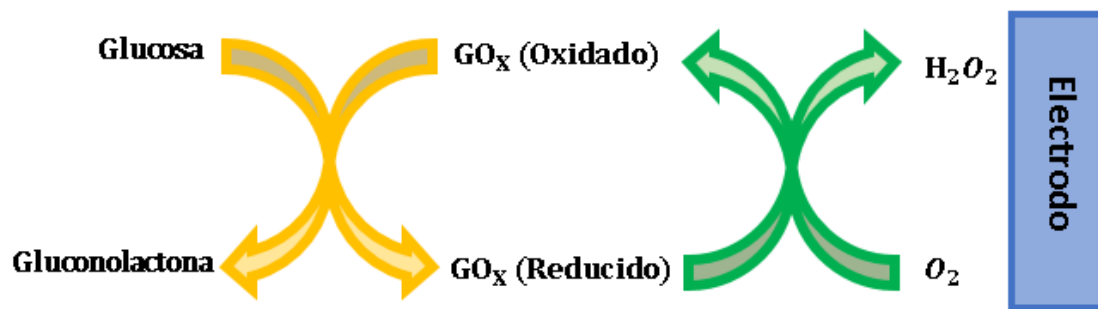


Figura 3.10: Sistema subcutáneo de tipo aguja [Readaptación, 5].

### 3.2.2 Microdiálisis

Estos sistemas utilizan una fibra de microdiálisis fina y hueca colocada subcutáneamente, que se moja con líquido isotónico de un depósito ex vivo. La glucosa ISF se difunde libremente en la fibra, desde la que se bombea a un sensor electroquímico basado en  $GO_x$ . Este sensor es ex vivo y solo requiere una calibración por día, presentándose menos desplazamiento del sensor que los subcutáneos. En numerosos ensayos clínicos, la precisión del sensor es bastante buena [40]. Los sistemas de microdiálisis tienen un tiempo de retardo físico inherente para que el líquido dializado se bombee al sensor y utilice más energía. La concentración de glucosa detectada en este líquido depende del grado de equilibrio con la ISF, siendo variable y puede verse afectado por factores relacionados con la membrana, el analito y el tejido circundante [41]. Con el tiempo, las propiedades físicas y químicas de la membrana pueden cambiar, al igual que las características del tejido, como la presión, el volumen, la temperatura y la hidratación.

El caudal y la composición del líquido dializado pueden influir en la concentración de glucosa y están estrechamente regulados por el dispositivo. En consecuencia, mientras que el sensor está relativamente protegido de incrustaciones por componentes celulares y proteicos, el líquido dializado y la recuperación de glucosa se ven significativamente afectados, haciendo necesaria la calibración regular en sistemas de microdiálisis [5].

Rédox<sup>3</sup>: reacción reducción-oxidación.

### 3.3 Criterios mínimos de los sistemas de monitorización de glucosa en sangre

Para una estimación correcta del nivel de glucosa en sangre cuando se realiza una medición se han establecido una serie de criterios o normas que debe cumplir el sistema de medida. A continuación se recogen estas normas.

#### 3.3.1 Norma ISO 15197:2015

La norma ISO 15197:2015 [50] establece los criterios mínimos que deben satisfacer los sistemas encargados de la medición de glucosa para conseguir una exactitud mínima aceptable. Siendo estos dos criterios:

- El 95% de los valores de glucosa obtenidos de la medición deben estar en un rango de error de  $\pm 15$  mg/dL respecto al promedio de las mediciones obtenidas (en concentraciones inferiores a 100 mg/dL). En cuanto a mediciones superiores a 100 mg/dL, el margen se establece en un  $\pm 15\%$ .
- El 99% de los valores medidos de glucosa deben estar dentro de las zonas A y B de la cuadrícula de análisis consensuado de errores (CEG) para la diabetes tipo 1.

#### 3.3.2 Cuadrícula de análisis de errores de Clarke

En la evaluación de los sistemas de medición de glucosa es muy frecuente utilizar la cuadrícula de errores de análisis de errores de Clarke [51]. Evalúa la medida obtenida por el sensor de glucosa frente al nivel de referencia, y con ello conocer la gravedad de los errores en la medición. La cuadrícula mostrará, en el eje y, la medida proporcionada por el sistema de monitorización, y en el eje x el nivel de referencia de glucosa, siendo el objetivo discretizar el plano para asignar un error clínico al error obtenido del sensor de glucosa. En concreto, la cuadrícula se compone de 5 zonas que presentan diferente riesgo: A, B, C, D y E. La distribución de estas zonas se muestra en la figura 3.11.

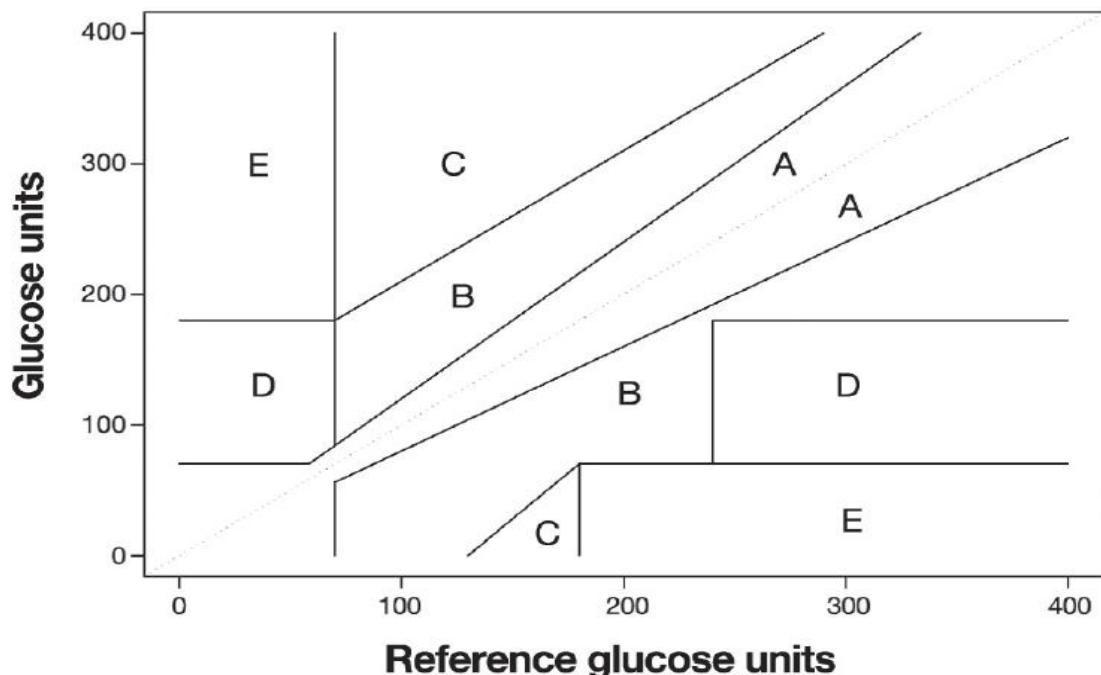


Figura 3.11: Cuadrícula de análisis de errores de Clarke [51].

En las zonas A y B los resultados del sistema pueden considerarse aceptables. En la zona C pueden alterar el tratamiento y conducir a una hipo (o hiper) glucemia. La zona D se considera peligrosa y los fallos deben detectarse pues pueden ocasionar errores en el tratamiento. Finalmente, la zona E provocarían un tratamiento opuesto al necesario [12].

### 3.3.3 Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes.

La cuadrícula de Clarke presenta el problema de que la zona A es contigua a la zona D, con ello dos resultados con casi la misma cantidad de error podrían tener resultados clínicos muy diferentes. Así surgió la cuadrícula de análisis consensuado de errores desarrollada por Parkes et al. [51]. Como muestra la figura 3.12, presenta las mismas zonas que la de Clarke, pero la distribución de éstas es distinta.

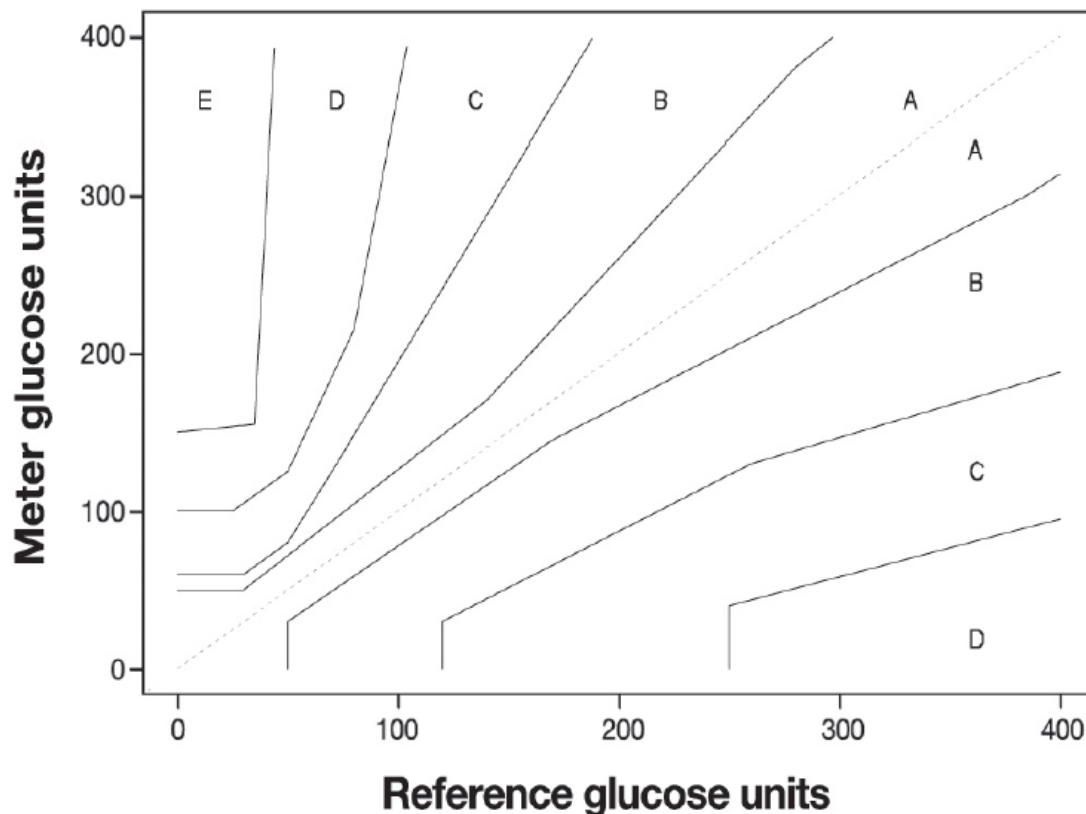


Figura 3.12: Cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes [51].

# 4 Desarrollo del prototipo

En este capítulo se detallan los principios físicos necesarios para la elaboración del sensor de medición de glucosa en sangre, su posterior diseño a través de la elección de los diferentes componentes, la elaboración de los esquemáticos que componen la placa del circuito impreso y finalmente el desarrollo software para conseguir el sensado de la glucosa.

## 4.1 Principios físicos

La técnica empleada para la medición de glucosa elegida para nuestro prototipo será la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR), siendo necesario conocer entonces la Ley de Beer – Lambert (Sección 4.1.1), para determinar la atenuación de la luz cuando incide sobre el tejido humano, establecer si el sensor debe trabajar por reflexión o transmisión (Sección 4.1.2), y qué longitud de onda emplear (Sección 4.1.3). Para mejorar el proceso de medida, aprovecharemos que las moléculas en la sangre se reorganizan y agrupan en nodos más compactos al aplicar una presión acústica al medio. Por ello, aplicaremos también ultrasonidos en la zona de medida. Resulta importante conocer el principio físico de los ultrasonidos (Sección 4.1.4) para así saber cómo influye realmente en la concentración de glucosa en sangre.

### 4.1.1 Ley de Beer - Lambert

Al incidir un haz de luz en los tejidos del cuerpo humano, éste es atenuado tanto por la dispersión como la absorción de los tejidos. La ley de Beer-Lambert tiene un rol importante en la medición de la absorbancia de la luz en una solución, al establecer que ésta es proporcional a la concentración de glucosa y a la longitud del camino recogido por este haz [6].

La teórica luz transportada describe la atenuación de la luz:

$$I = I_0 e^{-\mu_{\text{eff}} L} \quad (4.1)$$

donde  $I$  es la intensidad de la luz reflejada,  $I_0$  es la intensidad de la luz incidente y  $L$  es la longitud del camino óptico dentro del tejido.

La atenuación de la luz dentro del tejido depende de los coeficientes de atenuación efectiva  $\mu_{\text{eff}}$ :

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)} \quad (4.2)$$

siendo el coeficiente de absorción  $\mu_a$  la probabilidad de absorción de los fotones dentro del tejido por unidad de longitud del camino:

$$\mu_a = 2.303 \epsilon C \quad (4.3)$$

en la que  $\epsilon$  es el coeficiente de extinción molar y  $C$  es la concentración de tejido cromóforo.

El coeficiente de dispersión reducido  $\mu'_s$  viene dado por:

$$\mu'_s = \mu_s(1 - g) \quad (4.4)$$

donde  $g$  define el promedio del coseno de los ángulos de dispersión, su valor es de 0.9, y  $\mu_s$  corresponde al coeficiente de dispersión.

Con el aumento de la concentración de glucosa disminuye la longitud de la trayectoria. Suponiendo el índice de refracción de las células sanguíneas constante (entre 1.350-1.460), con el aumento de la concentración de glucosa las propiedades de dispersión decrecen. Además se puede concluir que el coeficiente de absorción  $\mu_a$  y de atenuación efectiva  $\mu_{\text{eff}}$  dependen de la concentración de glucosa en sangre, aumentando tanto el valor del coeficiente de absorción al incrementarse esta concentración como el valor de la atenuación efectiva, al incrementarse el nivel de atenuación. Por tanto, el incremento de la atenuación disminuye la intensidad de la luz reflejada.

En la figura 4.1 se muestra el efecto de las moléculas de glucosa en el camino del haz de luz. Como se ha comentado un nivel menor de glucosa conduce a más dispersión, más longitud del camino y por lo tanto menos absorción. Mientras que un nivel superior implica todo lo contrario.

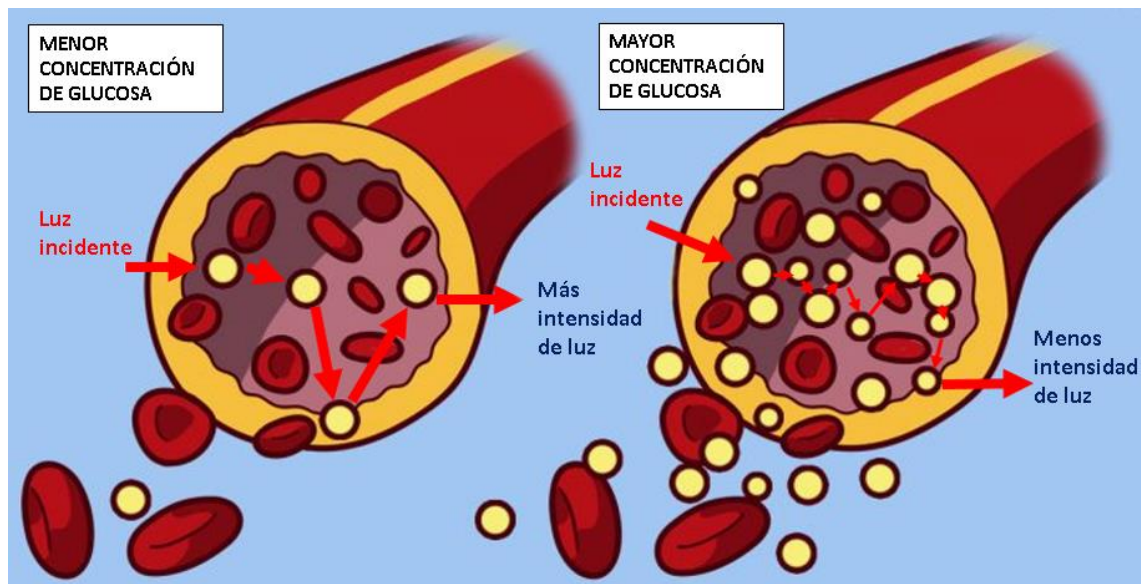


Figura 4.1: Influencia de la concentración de glucosa en el haz de luz incidente [Elaboración propia].

El dedo humano se compone de epidermis, dermis y capas del tejido subcutáneo. Cuando la señal óptica es perpendicular a la parte del cuerpo humano, la señal pasa a través de la epidermis y es reflejada por la dermis, siguiendo una trayectoria como se muestra a continuación en la figura 4.2.

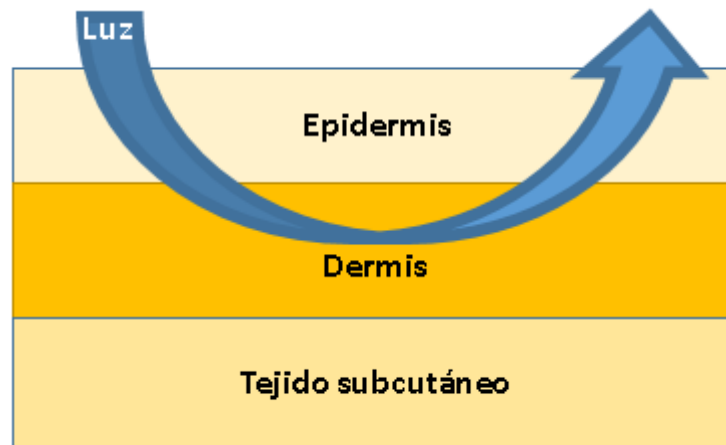


Figura 4.2: Sección transversal de la piel y el camino de la luz [Readaptación, 6].

#### 4.1.2 Principio de la Fotopleletismografía

La luz que viaja a través del tejido biológico puede ser absorbida por diferentes sustancias, incluyendo pigmentos en la piel, el hueso, y la sangre arterial y venosa. La mayoría de los cambios en el flujo sanguíneo ocurren principalmente en las arterias y las arteriolas (pero no en las venas) [7].

Los sensores basados en la fotopleletismografía (PPG) detectan cambios en la intensidad de la luz reflejada y, con ello, cambios en el volumen del flujo sanguíneo a través de la reflexión o transmisión en el tejido.

- **Transmisión:** la cantidad de luz que atraviesa el tejido es mayor que la reflejada, por lo que la intensidad de luz detectada por el PD (fotodetector) es mayor. Con ello los fotones encuentran mayor número de glucosa a lo largo del camino del haz de luz incidente. Este modo es capaz de obtener una señal relativamente buena, pero las opciones de medición están limitadas a tejidos relativamente finos.
- **Reflexión:** el PD detecta la luz reflejada en los tejidos, los huesos y/o los vasos sanguíneos. Al no atravesar el dedo solo se mide la glucosa del líquido intersticial. Elimina los problemas asociados con la colocación del sensor y se puede utilizar una variedad de sitios de medición. Sin embargo, se ve afectado por los artefactos de movimiento y las perturbaciones de presión.

En la figura 4.3 se recoge un esquema de los dos modos comentados anteriormente.

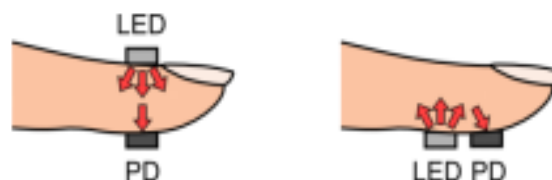


Figura 4.3: Colocación de diodos emisores de luz (LED) y fotodetector (PD) para fotopleletismografía en modo de transmisión y reflexión (PPG) [7].

Por tanto, para el desarrollo del prototipo va a utilizarse el método de transmisión, ya que con ello conseguimos obtener una señal de mejor calidad y reducimos factores externos que puedan interferir en la medición.

### 4.1.3 Longitud de onda

Como se comentó en el capítulo de los sistemas de medición de la glucosa, la técnica de espectroscopia del infrarrojo cercano utiliza una luz con una longitud de onda entre 700 nm y 1400 nm. Sin embargo, la glucosa presenta unos picos de absorción en 940 nm, 970 nm y 1197 nm. Por tanto, para el prototipo que se ha desarrollado se ha escogido la longitud de onda de 940 nm para conseguir una interacción mayor con la glucosa [10].

### 4.1.4 Principio de los ultrasonidos

Cuando se somete la sangre a una onda continua de amplitud modulada, la presión acústica de las ondas de ultrasonidos provoca que las moléculas que constituyen la sangre se reorganicen. En concreto, se consigue que las moléculas se acumulen y agrupen en las denominadas regiones nodales de tales ondas.

Las oscilaciones y vibraciones producidas en el medio sanguíneo se basan en la disposición espacial, propiedades intrínsecas de las moléculas, y la fuerza y frecuencia de las ondas ultrasónicas [8]. La influencia sobre las moléculas pequeñas de las ondas de ultrasonido más fuertes y grandes, se denota con la fuerza conocida como radiación  $F_r$ . Cuando se aplica una onda ultrasónica sobre una molécula de volumen  $V_c$ , colocada a una distancia  $z$  desde el nodo de presión, entonces el gradiente de la energía potencial de la molécula acústica  $F_r$  se expresa como:

$$F_r = - \left[ \frac{\pi P_0 V_c \beta_w}{2\lambda} \right] \cdot \phi(\beta, \rho) \cdot \text{sen}\left(\frac{4\pi z}{\lambda}\right) \quad (4.5)$$

donde el  $P_0$  expresa la amplitud del pico de presión acústica,  $\lambda$  es la longitud de onda del sonido en ese medio. El factor de compresibilidad corresponde a  $\beta_w$ , que aparece expresado en:

$$\phi(\beta, \rho) = - \left[ \frac{5\rho_c - 2\rho_w}{2\rho_c - \rho_w} - \left(\frac{\beta_c}{\beta_w}\right) \right] \quad (4.6)$$

La compresibilidad molecular se denota como  $\beta_c$ . Mientras que  $\rho_c$  y  $\rho_w$  representan las densidades moleculares de las moléculas en suspensión y de las moléculas medianas en suspensión respectivamente.

Como se ha descrito, con una amplitud modulada logramos crear una onda de ultrasonidos que permitirá agrupar las moléculas de glucosa, pero además ésta debe ser también estacionaria, para así mantener esta redistribución [8]. Esta onda puede conseguirse con dos emisores opuestos y sincronizados, o mediante rebote [10]. Un ejemplo de una señal AM es la que se muestra en la figura 4.4.

Para el prototipo a desarrollar va a utilizarse el sistema por rebote mediante una placa debido a su menor complejidad de implementación. Siguiendo el diseño elaborado por Ángel María Fernández Barahona en su TFG: "Análisis e implementación de un sensor para la detección no invasiva de glucosa" [10], el material empleado será el acero, debido a que es el que presenta mejores características teniendo en cuenta la impedancia de la piel, músculo y sangre, al permitir el paso del 99,9 % de potencia en la ida por la sangre y de un 82% en la vuelta.

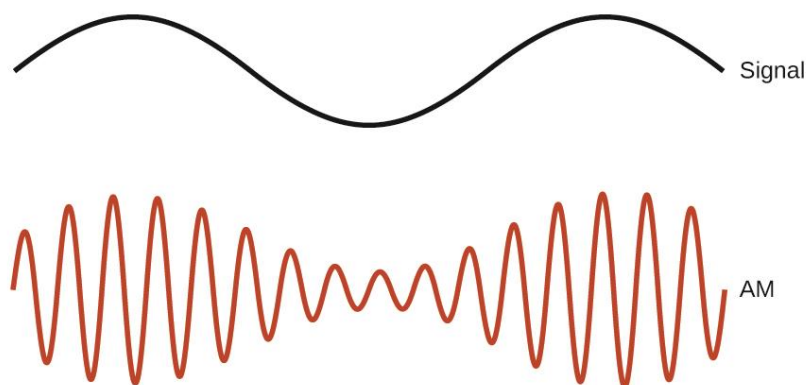


Figura 4.4: Onda de amplitud modulada.

#### 4.1.5 Medida pulsátil

El flujo pulsátil se compone de un elemento pulsátil (DC), que permanece constante e invariable con el tiempo y está asociado al tejido de la piel, los músculos, los huesos y la sangre venosa. Y un elemento no pulsátil o alterno (AC), asociado a la sangre arterial que varía con la sístole y diástole. Este último presenta un comportamiento lineal con la concentración de glucosa en sangre, por lo que será necesario analizar esta componente en el prototipo que se va a elaborar.

## 4.2 Descripción del prototipo

Se ha tomado como base para la elaboración de nuestro dispositivo de medición de glucosa el prototipo desarrollado por Inmaculada Rodríguez Palomo de la Universidad de Sevilla, en su TFG: "Mejora del diseño de un prototipo de sensor no invasivo para la medida de glucosa en sangre" [12], que utiliza la espectroscopia de infrarrojo cercano y además incorpora la utilización de ultrasonidos, que es un método muy novedoso con buenos resultados en las investigaciones que se han realizado al respecto.

El sistema de medición de glucosa se compone de un Led emisor NIR, que emite una onda cuadrada con una longitud de onda de 940 nm con el fin de reducir el ruido de la luz ambiente, y de un fotodiodo, encargado de capturar el haz de luz que atraviesa el dedo, es decir, la parte que no ha sido absorbida por las moléculas de glucosa y así poder realizar su sensado. Esta señal capturada por el fotodiodo es débil, por lo que se debe incluir un circuito de acondicionamiento y amplificación.

Además, como se ha presentado en el Apartado 4.1, para mejorar la medición se ha utilizado ultrasonidos, aplicando una onda continua de amplitud modulada se consigue que las moléculas se reorganicen y se agrupen en regiones nodales. Esto se consigue con un altavoz que emite ultrasonidos, que pasa a través del dedo y, gracias a una placa de acero, se obtiene una onda estacionaria para que pasa de nuevo por el dedo.

Posteriormente esta luz capturada por el fotodiodo será utilizada por una placa de Arduino, para procesar la señal y calcular el nivel de glucosa en sangre. Esta medición será enviada a un dispositivo móvil a través de su comunicación inalámbrica vía BLE. En la figura 4.5 se recoge el diagrama del sistema y, por tanto, las diferentes etapas que lo componen.

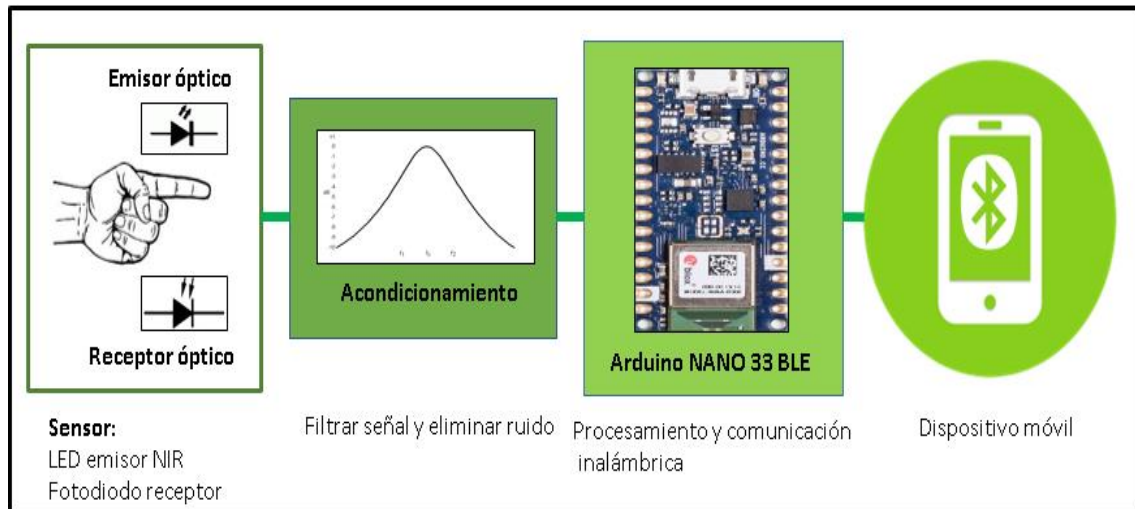


Figura 4.5: Etapas del glucómetro [Elaboración propia].

De la figura 4.5 puede verse que el sistema se compone de 3 etapas:

- **Sensor:** compuesto por el led Emisor NIR, fotodiodo receptor y circuito del altavoz de ultrasonidos.
- **Acondicionamiento:** circuito compuesto por un filtro paso banda encargado de filtrar la señal no deseada, que dejará pasar un rango de frecuencias de interés.
- **Procesador digital:** encargado de la generación de las señales que controlan el infrarrojo y el altavoz ultrasónico, de capturar la señal desde el fotodiodo, y de su posterior procesado para estimar el nivel de glucosa en sangre. Finalmente este dato se transmitirá a un dispositivo móvil gracias a su comunicación vía BLE.

#### 4.2.1 Metodología e implementación.

Para la elaboración, desarrollo y diseño del sensor no invasivo para la medición de glucosa en sangre se ha seguido un método iterativo, comprobando todas las modificaciones antes de ser implementado, y verificando cada etapa individualmente. Los programas empleados han sido:

- Tina 9 -TI: simulación de los circuitos que componen el sistema.
- KiCad [Eeschema, Gerbview, PCBnew]: diseño de la placa de circuito impreso.
- nRF Connect: comunicación inalámbrica con el dispositivo móvil.
- Arduino IDE 1.8.13: programación del microcontrolador.
- Microsoft Excel: análisis y estudio de los datos obtenidos en las pruebas de validación.

## 4.2.2 Elección de componentes

### 4.2.2.1 Emisor óptico

Para la espectroscopia de infrarrojo cercano se ha escogido el LED IR TSAL6100 de Vishay Semiconductors, que ha sido utilizado en numerosas investigaciones [13] dando buenos resultados. Este LED presenta una longitud de onda de 940 nm como puede observarse en la figura 4.6. También cabe destacar que su ángulo de emisión es de  $10^\circ$  proporcionando una emisión directa y su potencia de disipación es de 170 mW.

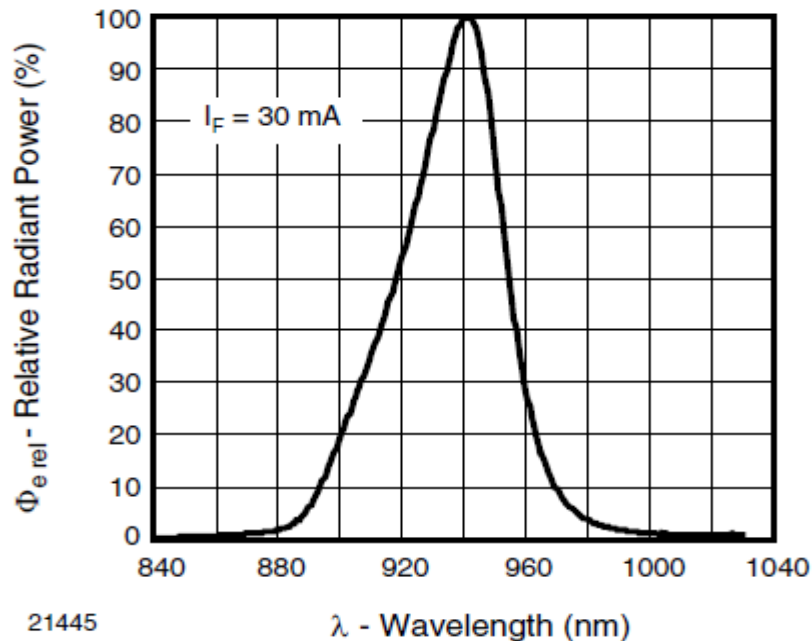


Figura 4.6: Espectro de emisión LED IR TSAL6100.

Para que se mantenga en su nivel de operación, cuyo valor típico es de 1.35 V, es necesario una resistencia. El circuito se alimenta de la placa Arduino Nano 33 BLE que proporciona una intensidad de 15 mA y un voltaje de 3.3 V por lo que, en función de esta corriente, la resistencia de protección debe ser de  $130 \Omega$ , como se muestra en la figura 4.7.



Figura 4.7: Circuito emisor óptico [Elaboración propia].

Para calcular el valor de la resistencia, aplicando la ley de Kirchhoff:

$$-V_{\text{alimentación}} + V_R + V_{\text{LEDoperativo}} = 0 \quad (4.7)$$

$$V_R = V_{\text{alimentación}} - V_{\text{LEDoperativo}} = 3.3\text{V} - 1.35\text{V} = 1.95\text{V} \quad (4.8)$$

La intensidad que va a circular por el circuito va a ser de 15 mA, por tanto, el valor de la resistencia de protección debe ser:

$$R = \frac{V_R}{I_d} = \frac{1.95\text{V}}{15 \cdot 10^{-3}\text{A}} = 130\Omega \quad (4.9)$$

#### 4.2.2.2 Emisor de ultrasonidos

Como se ha comentado anteriormente, el dispositivo utiliza ultrasonidos para agrupar las moléculas de glucosa en los nodos. Esto se consigue gracias a un altavoz de ultrasonidos, para lo que se ha escogido el transceptor MCUSD14A40S09RS de multicom. Su principal característica es que tiene su sensibilidad máxima a una frecuencia de 40kHz, como se muestra en la figura 4.8.

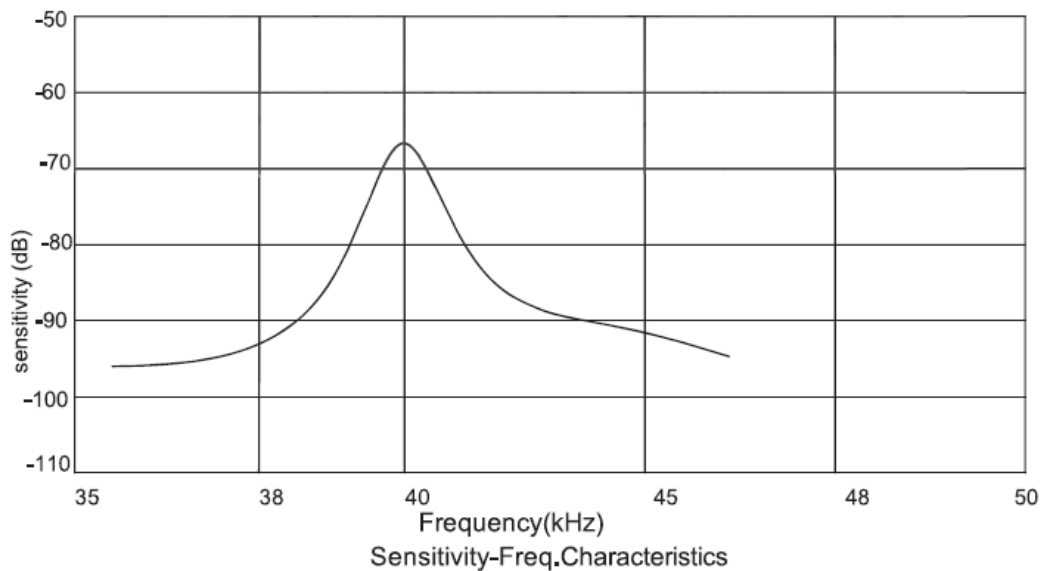


Figura 4.8: Espectro de emisión MCUSD14A40S09RS.

Y en cuanto a su ángulo de emisión es el que aparece recogido en la figura 4.9.

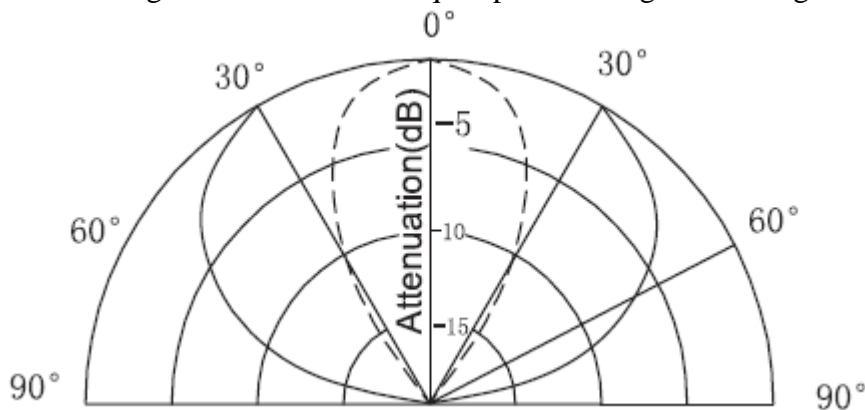


Figura 4.9: Ángulo de Emisión MCUSD14A40S09RS.

### 4.2.2.3 Receptor óptico

Para detectar la luz infrarroja del emisor óptico se ha elegido el fotodiodo BP 104 FS-Z del fabricante Osram Opto Semiconductor. Este fotodiodo presenta una longitud de onda con una sensibilidad máxima de 950 nm como puede comprobarse en la figura 4.10. Además, presenta una potencia de disipación de 150 mW y un ángulo de emisión de 60°.

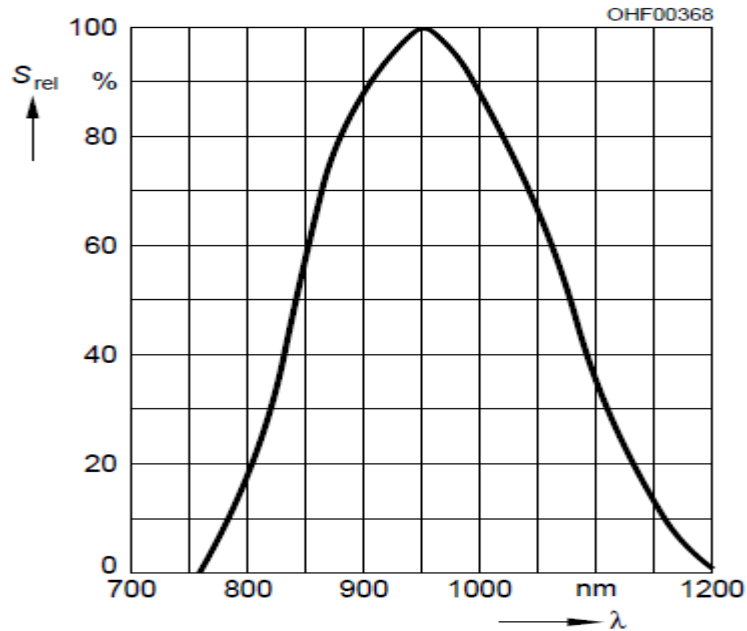


Figura 4.10: Espectro de emisión BP 104 FS-Z.

La corriente generada por el fotodiodo es muy baja por lo que será necesario amplificarla. Esto se consigue con un amplificador de transimpedancia [9] como se muestra en la figura 4.11.

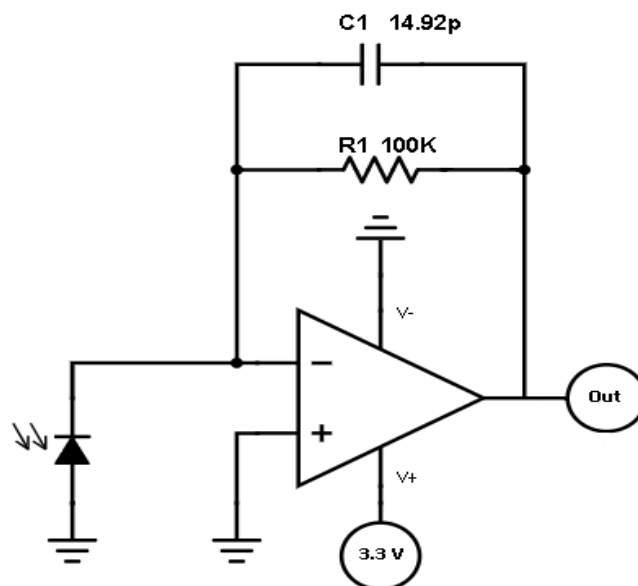


Figura 4.11: Esquemático del circuito del fotodiodo [Elaboración propia].

Los valores de  $R_1$  y  $C_1$  se puede calcular en función de las características del fotodiodo. Como el escogido tiene una capacitancia de 48 pF y un ancho de banda, GBW, de 1 a 45 MHz, se van a utilizar una resistencia de 100k y un condensador de 15 pF.

$$C_1 = \frac{1}{4\pi R_F \text{GBW}} \left[ 1 + \sqrt{1 + 8\pi R_F \text{GBW} \cdot \text{CD}} \right] = 14.917 \text{ pF} \quad (4.10)$$

Con el software Tina-Ti realizamos la simulación del circuito utilizando, en lugar del fotodiodo, un generador de corriente con una señal sinusoidal de 34  $\mu\text{A}$  y una frecuencia de 1 Hz, que es la que proporcionará el fotodiodo cuando se realice su programación.

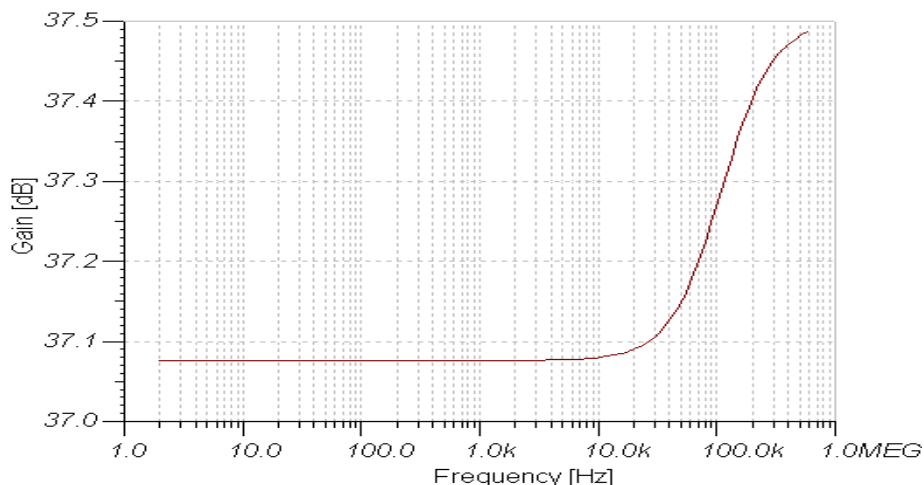


Figura 4.12: Diagrama de Bode de la señal generada por el fotodiodo a 1Hz.

Como podemos observar, se trata de un filtro paso alto para aumentar la ganancia de la señal conforme aumenta la frecuencia.

#### 4.2.2.4 Circuito de acondicionamiento de la señal

Para filtrar el ruido y amplificar la señal alterna que tiene una relación directa con el nivel de glucosa se va a utilizar un circuito de acondicionamiento, cuya entrada será la señal obtenida del fotodiodo. Este circuito se va a componer de las etapas que se describen a continuación.

##### Divisor de tensión

El circuito necesita una señal de alimentación continua de 1.65 V, que puede obtenerse de los 3.3 V de alimentación usando un par de resistencias. Sin embargo, para favorecer la linealidad de los filtros utilizados en el circuito de acondicionamiento y alimentados en parte por esta tensión, se añade a la salida del divisor un operacional con la configuración de seguidor de tensión. Esto permite que las resistencias no influyan en el filtro.

Para conseguir esta tensión deseada, las dos resistencias que componen este divisor deben ser iguales, tomándose como valor el de 10 k $\Omega$ :

$$V_o = \frac{10\text{k}\Omega}{10\text{k}\Omega + 10\text{k}\Omega} \cdot 3.3\text{V} = 1.65\text{V} \quad (4.11)$$

El divisor de tensión seguido del operacional en seguidor de tensión presenta el esquema que se muestra en la figura 4.13.

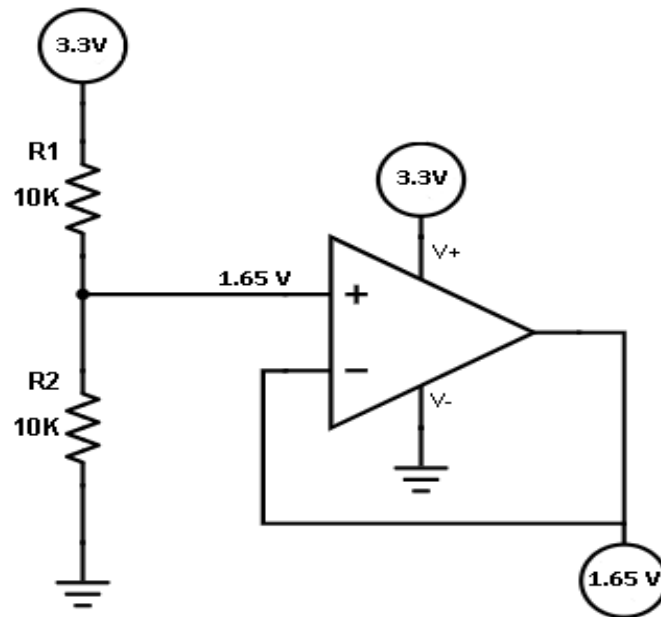


Figura 4.13: Divisor de tensión con el valor correspondiente de sus resistencias [Elaboración propia].

Como amplificador operacional se ha escogido el modelo comercial LM1458N de Texas Instruments, siendo este dual con lo que permite general dos señales de salida. En la figura 4.14 se recoge su esquema interno.

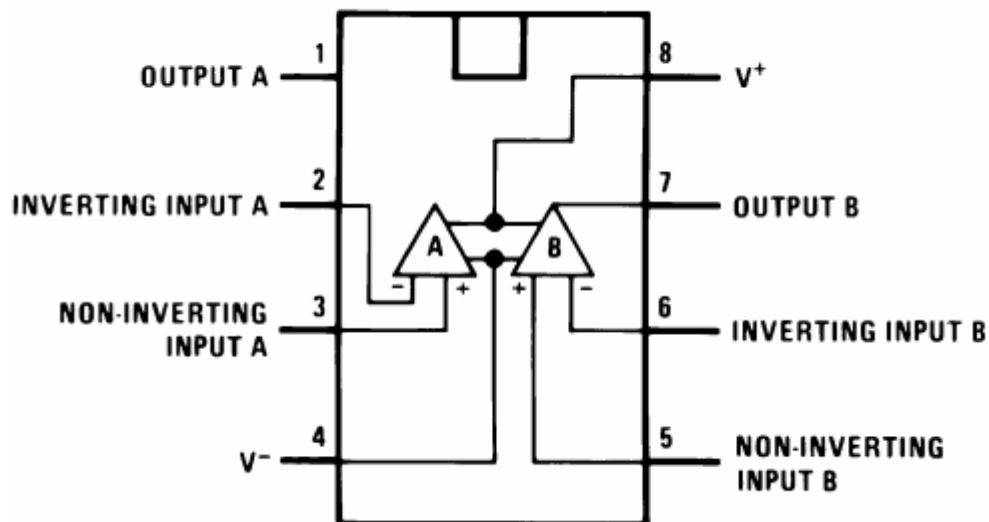


Figura 4.14: Configuración interna LM1458N.

### Filtro paso banda

Para reducir el ruido procedente del movimiento del dedo y de toda fuente externa de luz y eliminar la componente continua de la señal pulsátil, y quedarnos con la componente alterna, se ha utilizado un filtro paso banda para tener un rango de frecuencias entre 0.6 y 5 Hz. Este se va a construir a partir de un filtro paso bajo y un filtro paso alto. Ambos se diseñan como filtros RC.

El *filtro paso bajo* va a tener una frecuencia de corte de 5 Hz, será necesario una resistencia de 330 k $\Omega$  y un condensador de 100nF. La frecuencia de corte va a ser:

$$f_{\text{corte}} = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{1}{2\pi \cdot 330 \cdot 10^3 \cdot 100 \cdot 10^{-9}} = 4.82 \text{ Hz} \quad (4.12)$$

En el *filtro paso alto* se va a utilizar una resistencia de 25 K $\Omega$  y un condensador de 10  $\mu$ F, siendo la frecuencia de corte de:

$$f_{\text{corte}} = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{1}{2\pi \cdot 25 \cdot 10^3 \cdot 10 \cdot 10^{-6}} = 0.63 \text{ Hz} \quad (4.13)$$

Para reducir los efectos de carga en el paso de un filtro a otro, se añade entre ambos un amplificador operacional con la configuración de seguidor de tensión. En la figura 4.15 se recoge el esquemático del filtro paso banda utilizado. Se aprecia el uso de la tensión de 1.65 V del divisor de tensión.

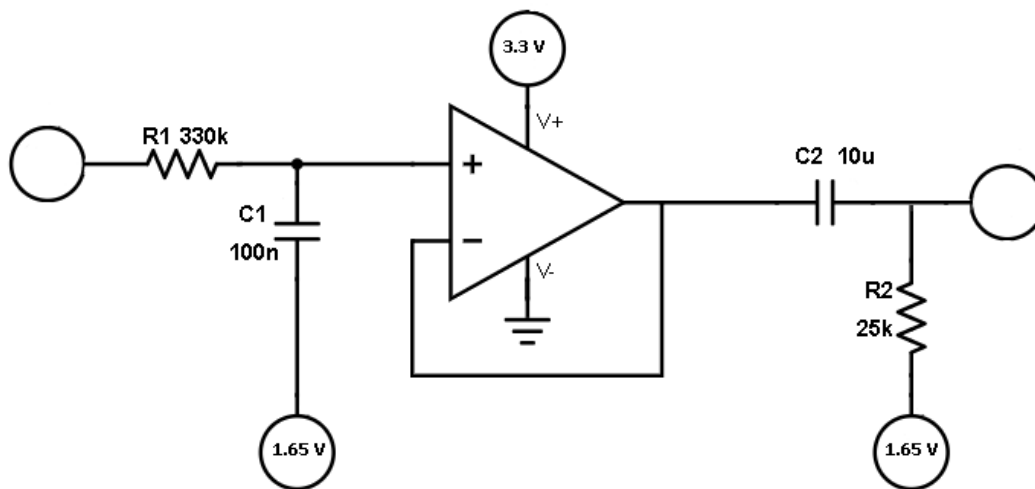


Figura 4.15: Esquemático del filtro paso banda utilizado [Elaboración propia].

Se ha elegido el amplificador operacional RC4558IP de Texas Instruments, que al igual que el otro amplificador utilizado, es también dual. Su configuración es la que se muestra en la figura 4.16.

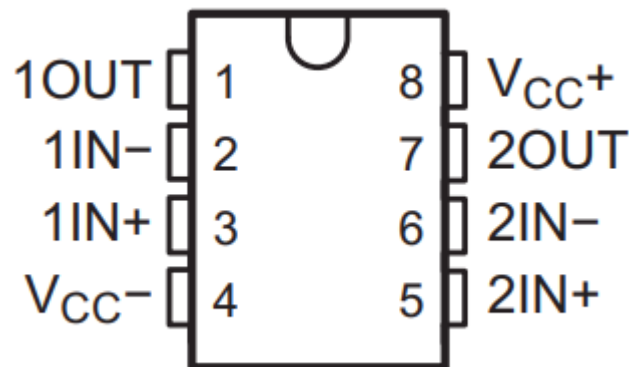


Figura 4.16: Configuración RC4558IP.

Amplificador

Una vez conseguido filtrar la señal y eliminar el ruido, vamos a centrarnos en la señal alterna. El objetivo es amplificarla y, para ello, se va a emplear un amplificador no inversor, como se recoge en la figura 4.17.

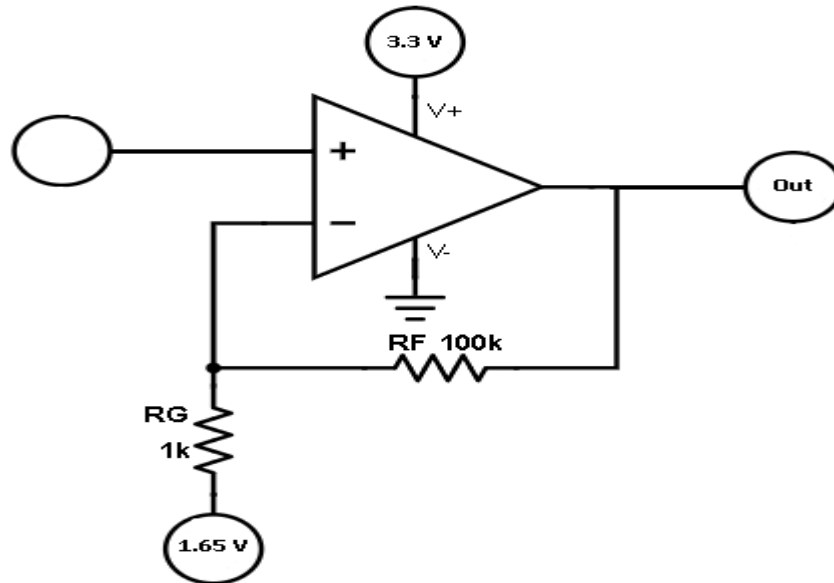


Figura 4.17: Esquema general de amplificador no inversor [Elaboración propia].

Para obtener una ganancia aproximada de 100 se empleará  $R_f = 100\text{k}\Omega$  y  $R_g = 1\text{k}\Omega$ . Realizando el análisis circuital se obtiene:

$$I_2 = \frac{V_{\text{out}} - V_{\text{in}}}{100\text{k}\Omega}, I_1 = \frac{V_{\text{in}} - V_0}{1\text{k}\Omega} \quad (4.14)$$

Sabiendo que  $I_1 = I^- + I_2$  donde  $I^- = 0$ ,

$$\frac{V_{\text{out}} - V_{\text{in}}}{100\text{k}\Omega} = \frac{V_{\text{in}}}{1\text{k}\Omega} \rightarrow V_{\text{out}} = V_{\text{in}} \left(1 + \frac{100\text{k}\Omega}{1\text{k}\Omega}\right) \quad (4.15)$$

Al igual que en la etapa del filtro paso banda, el amplificador utilizado es el RC4558IP.

En la figura 4.18 se recoge el esquemático completo del circuito de acondicionamiento incluyendo también el receptor óptico.

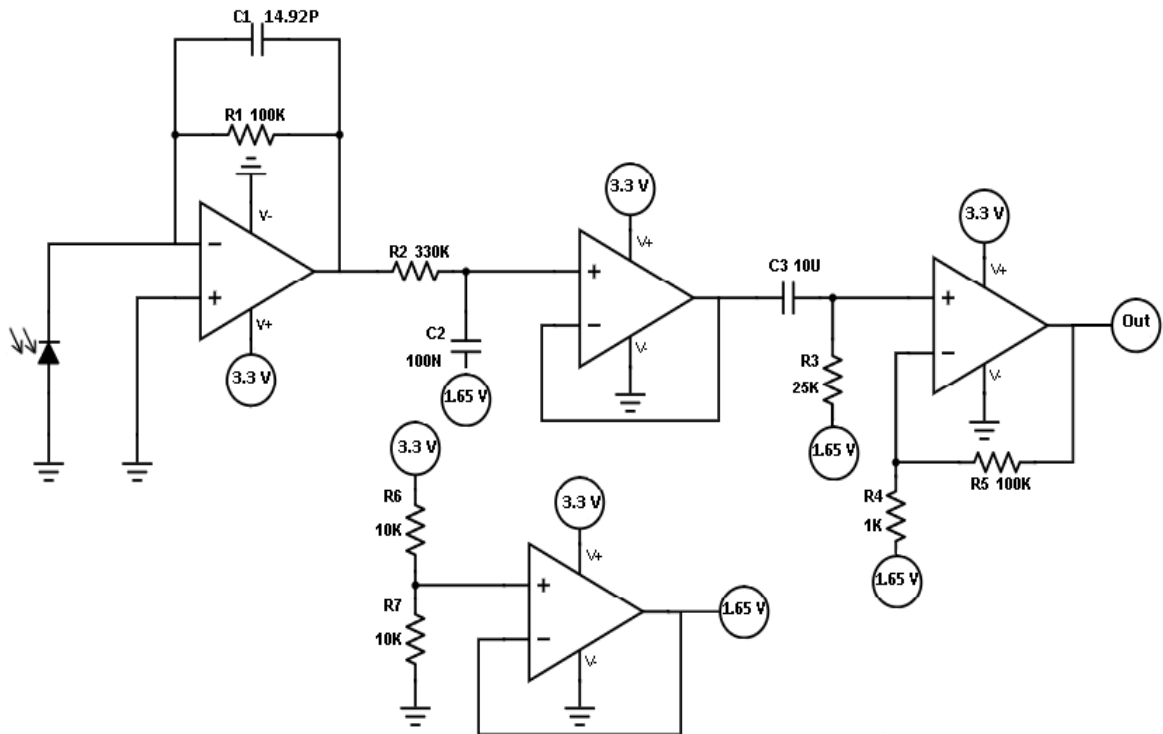


Figura 4.18: Circuito de recepción y acondicionamiento [Elaboración propia].

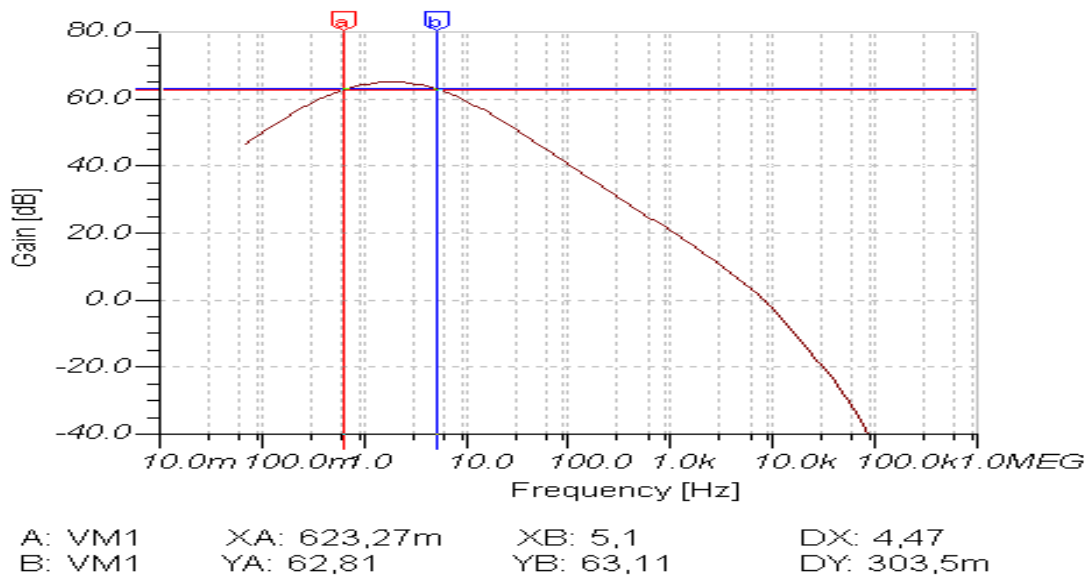


Figura 4.19 : Diagrama de Bode del circuito de acondicionamiento.

Simulado con TINA, las frecuencias de corte del filtro paso banda (Figura 4.19) coinciden correctamente con los valores teóricos de 0.6 Hz y 5 Hz.

#### 4.2.2.5 Microcontrolador

Para el proceso de comunicación, recopilación de datos y posible visualización, se ha utilizado la plataforma de desarrollo Arduino que es de código abierto y fácil acceso. En concreto se ha escogido el microcontrolador Arduino Nano 33 BLE. Esta placa de Arduino supone una revolución del Arduino Nano tradicional, al construirse en torno a un procesador mucho más potente, el nRF52840 de Nordic Semiconductors, una CPU ARM Cortex™ -M4 de 32 bits que funciona a 64 MHz. El procesador principal incluye otras características como el emparejamiento Bluetooth a través de NFC y modos de consumo de energía ultra bajo. Además, viene con una unidad de medición de inercia (IMU) de 9 ejes, lo que significa que incluye un acelerómetro, un giroscopio y un magnetómetro con resolución de 3 ejes cada uno. Las características del Arduino Nano 33 BLE son las siguientes:

- Microcontrolador: nRF52840
- Voltaje de funcionamiento: 3.3V
- Entrada máxima: 21V
- Corriente máxima por pin: 15 mA
- Velocidad de reloj: 64MHz
- Memoria Flash: 1MB (nRF52840)
- SRAM 256KB
- No tiene EEPROM
- Pines digitales: 14
- Capacidad PWM en todos los pines digitales
- UART: 1
- SPI: 1
- I2C: 1
- Pines analógicos: 8 (ADC 12 bit 200 ksamples)
- Soporta interrupción externa en todos los pines
- LED\_BUILTIN 13
- USB nativo (nRF52840)
- Dimensiones: 45 x 18 mm
- Peso: 5 gramos (con headers)

En la figura 4.20 se muestra el esquema de los pines que lo conforma.

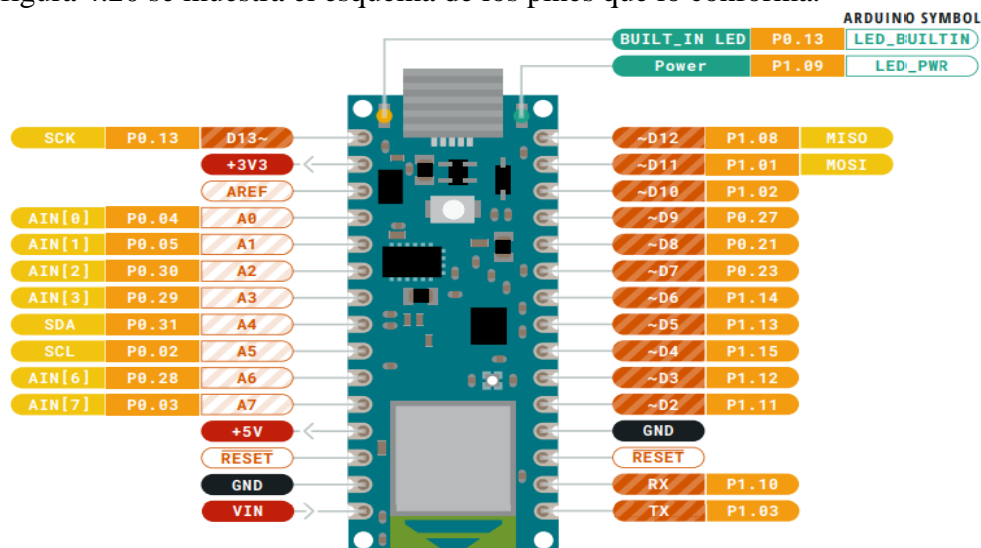


Figura 4.20: Esquema de pines Arduino Nano 33 BLE.

### 4.3 Desarrollo hardware

Para la elaboración de la placa de circuito impreso que albergará el sistema de captura y acondicionamiento se ha utilizado la herramienta de software gratuito KiCad. Ha sido necesario disponer de todas las huellas (footprints) que corresponden a los componentes utilizados, muchas de las cuales han sido elaboradas manualmente. El prototipo queda dividido en dos partes: emisor óptico/ultrasónico y receptor con su acondicionamiento.

Los siguientes subapartados muestran los esquemáticos de estos dos módulos.

#### 4.3.1 Emisor

El diseño del circuito del LED NIR es el que se recoge en la figura 4.21.

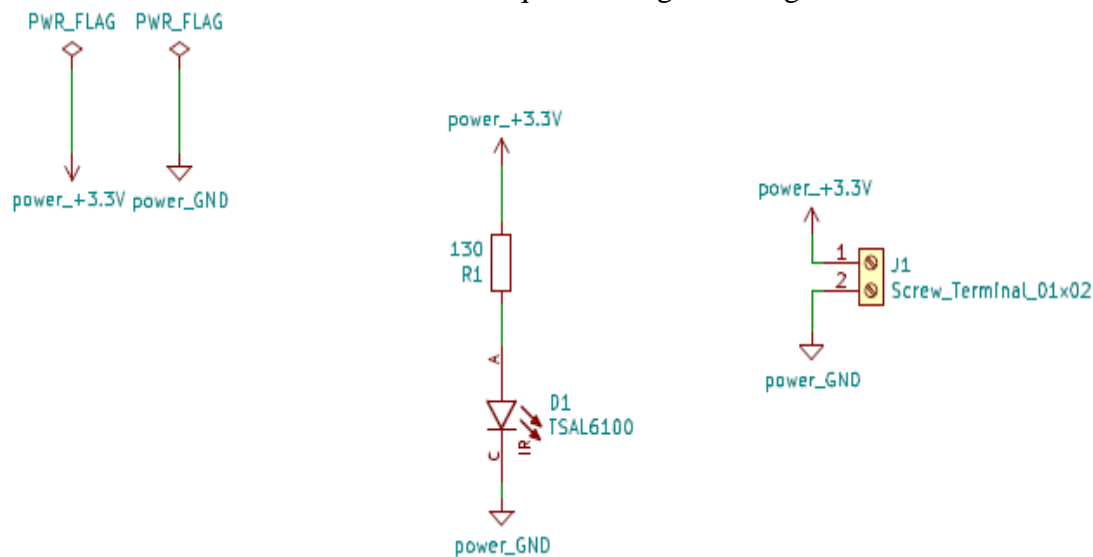


Figura 4.21: Circuito LED NIR [Elaboración propia].

Siendo el Layout del circuito con su correspondiente enrutamiento y las huellas de los diferentes componentes empleados el que aparece en la figura 4.22:

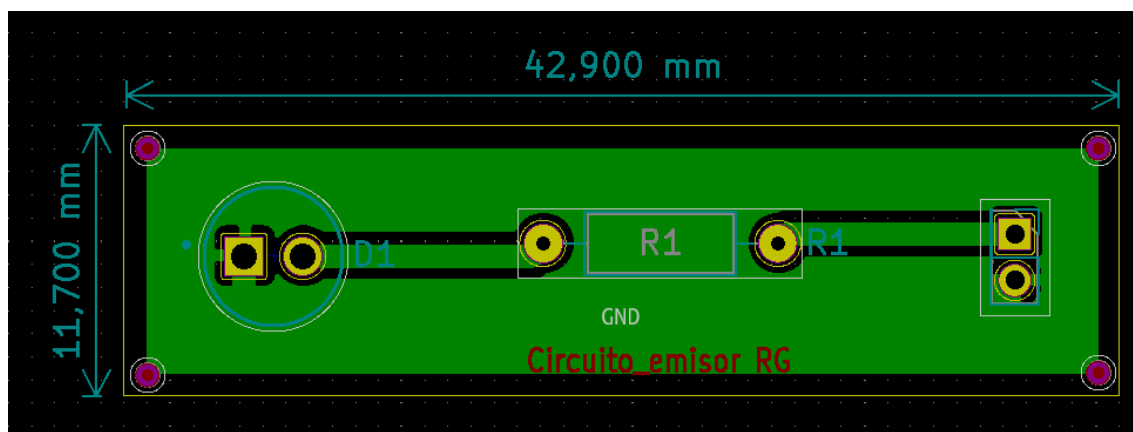


Figura 4.22: Layout circuito LED NIR.

El esquemático del altavoz ultrasónico se muestra en la figura 4.23.

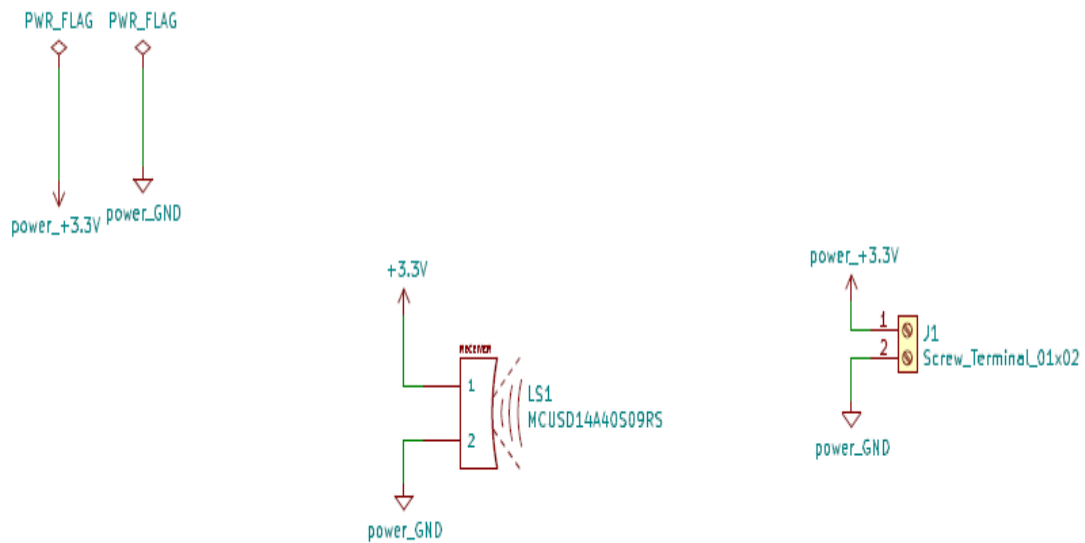


Figura 4.23: Circuito Altavoz de ultrasonidos [Elaboración propia].

Su correspondiente Layout se presenta en la figura 4.24.



Figura 4.24: Layout circuito Altavoz de ultrasonidos.

En las figuras 4.22 y 4.24 puede observarse que los planos de masa se han añadido en la cara bottom (trasera) de la placa, debido a que los componentes utilizados son de tipo PTH (con patillas). La elección de componentes de inserción nos ha permitido verificar, usando un mismo conjunto de elementos, el circuito en placa de prototipado (protoboard) como paso previo a la fabricación final de nuestra placa.

Finalmente, en la figura 4.25 aparece la visualización de estas dos placas en 3D, en las que puede comprobarse que cuentan con pines tipo macho, que serán conectados mediante cables puente a la placa de Arduino.

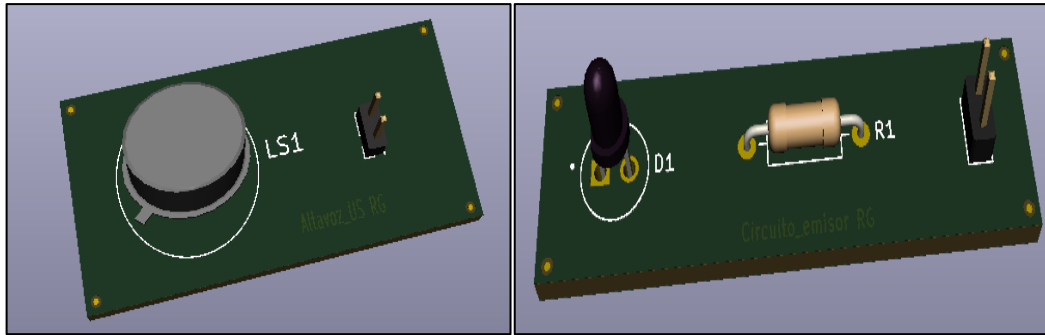


Figura 4.25: Visor 3D de circuito LED NIR Y Altavoz de ultrasonidos.

Las dos placas que conforman el sistema de emisión, presentan la forma del dedo para que se adapten con facilidad y su utilización resulte más ergonómica.

### 4.3.2 Circuito receptor y acondicionamiento

En este apartado se recoge el esquemático del fotodiodo, y su etapa de filtrado y amplificación, que se muestra en la figura 4.26.

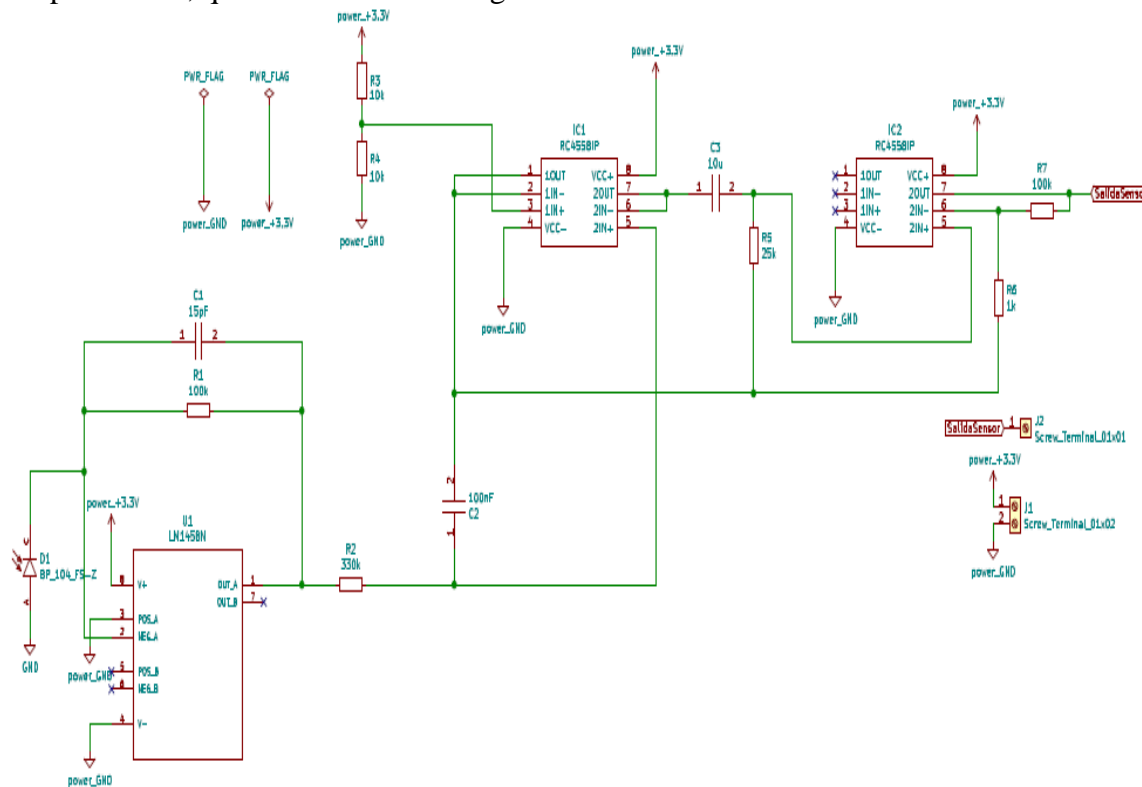


Figura 4.26:Circuito receptor y acondicionamiento [Elaboración propia].

En la figura 4.27 aparece la placa del circuito de recepción y acondicionamiento, en la que presenta una parte prominente, con la forma del dedo, y otra zona en la que se encuentran los diferentes filtros implementados.

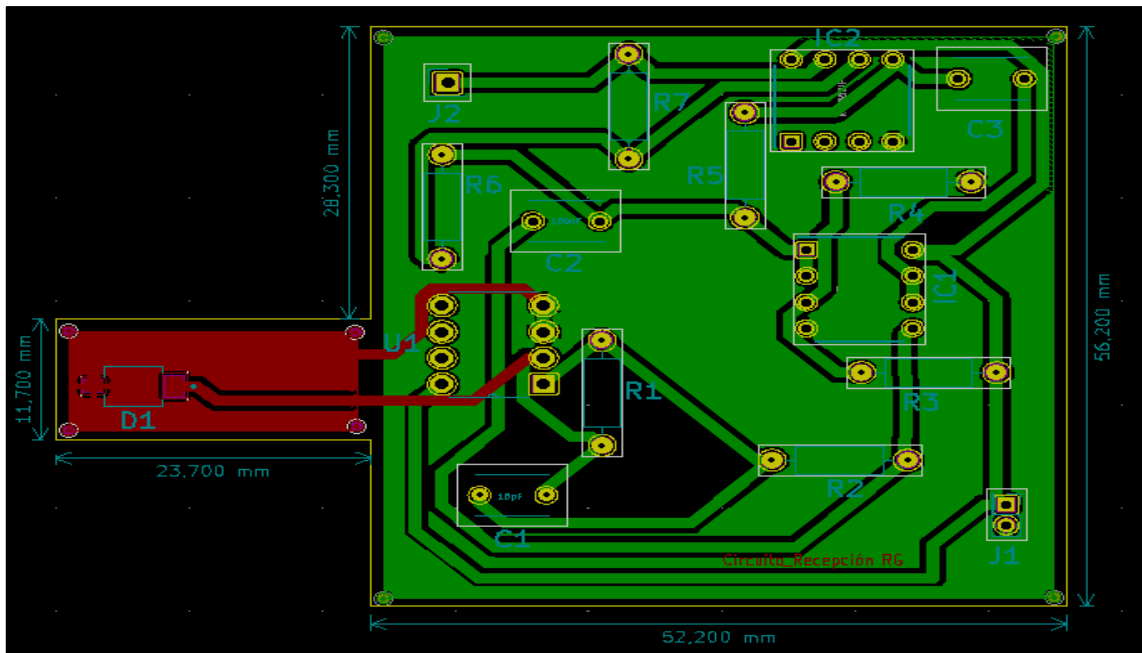


Figura 4.27: Layout circuito receptor y acondicionamiento.

Su visualización 3D se aprecia en la figura 4.28, en la cual todos los componentes son de tipo PTH excepto el fotodiodo que es de tipo SMD, de ahí que los planos de masa en esa parte se realicen en la cara top de la placa.

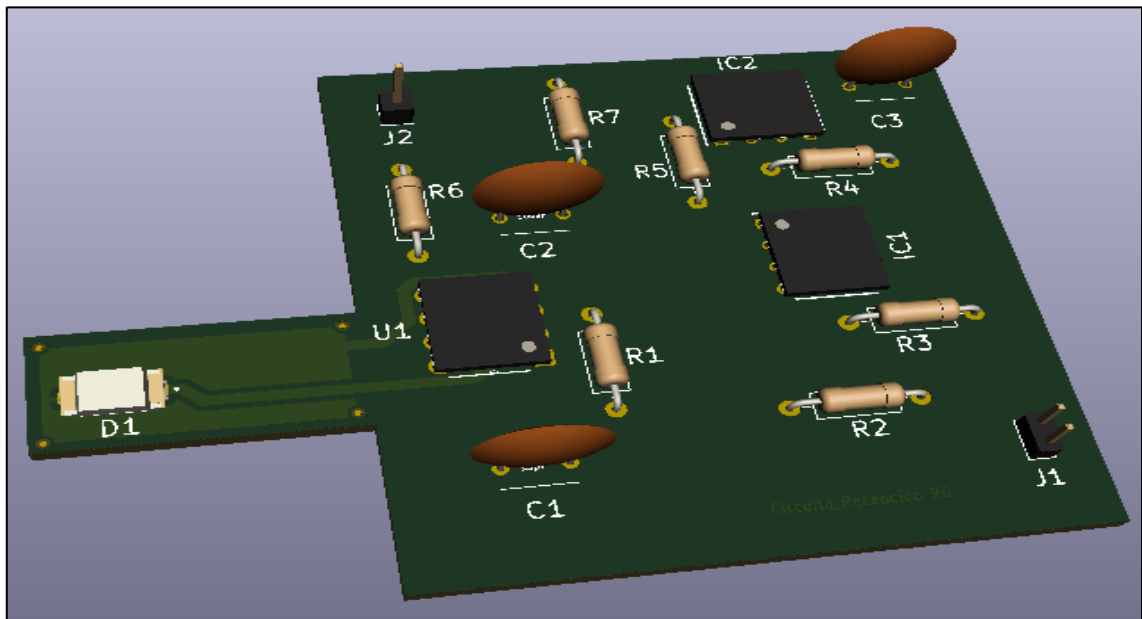


Figura 4.28: Visor 3D circuito receptor y acondicionamiento.

## 4.4 Montaje del circuito impreso

Una vez terminado el diseño de la placa PCB pasamos a la fabricación de las mismas. Inicialmente solo se realizó con las placas del circuito del LED NIR y del altavoz de ultrasonido, puesto a que el circuito de acondicionamiento al ser más complejo, se procedió a su montaje en un protoboard y así garantizar un correcto funcionamiento. El resultado de las placas citadas anteriormente lo podemos ver en la figura 4.29. Estas han sido elaboradas por la empresa Multi Circuit Boards especializada en el sector.

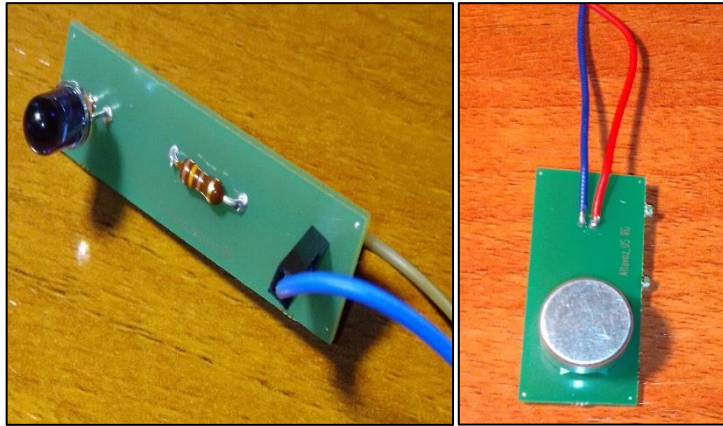


Figura 4.29: Resultado de la fabricación de las placas.

Como se ha comentado, para poder comprobar el correcto funcionamiento del circuito de acondicionamiento se realizó el montaje de éste en una protoboard, siendo necesario soldar patillas al fotodiodo debido a que era de tipo SMD. En la figura 4.30 se muestra la implementación de dicho circuito.

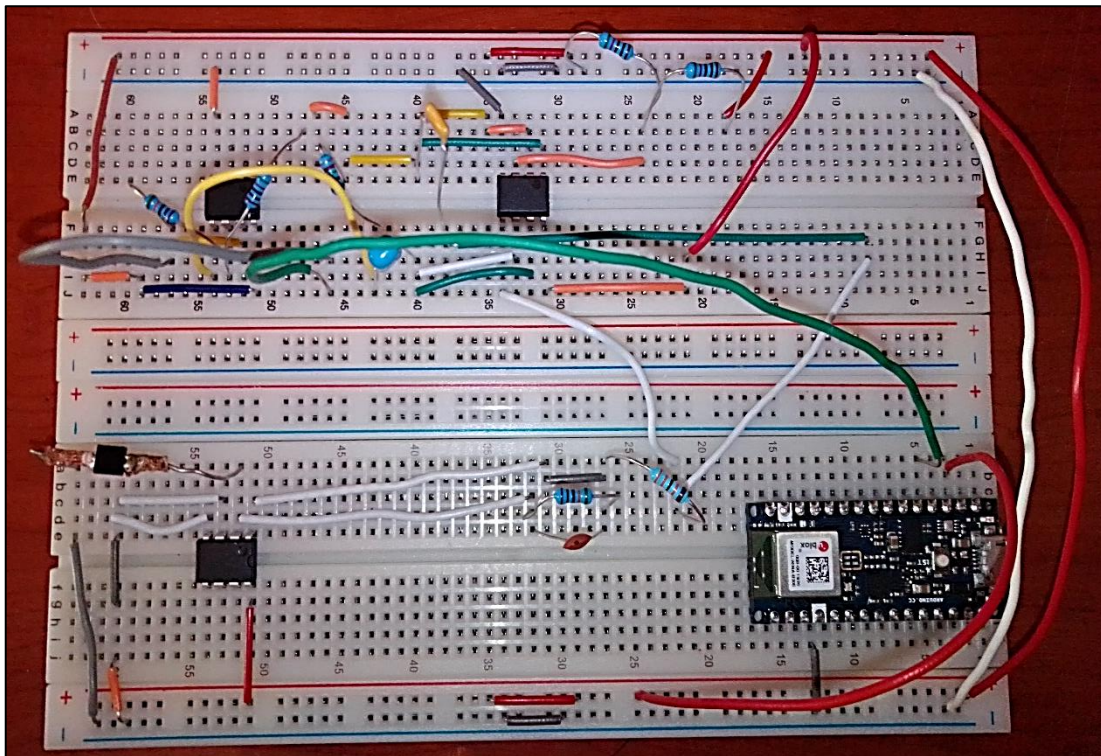


Figura 4.30: Montaje del circuito de recepción y acondicionamiento en la protoboard.

La salida del circuito de acondicionamiento será conectada a un pin analógico de la placa de Arduino, mientras que las entradas de la placa de LED NIR irá a un pin digital y la del altavoz a otro digital. Sin embargo, para esta etapa de verificación, se procedió a probar el sensor sin los ultrasonidos debido a la dificultad de colocación de éste y de la placa de acero para crear la onda estacionaria necesaria. En la figura 4.31 aparece el esquema de cómo se realizaría la medición de glucosa, con el sistema de acondicionamiento en la protoboard.

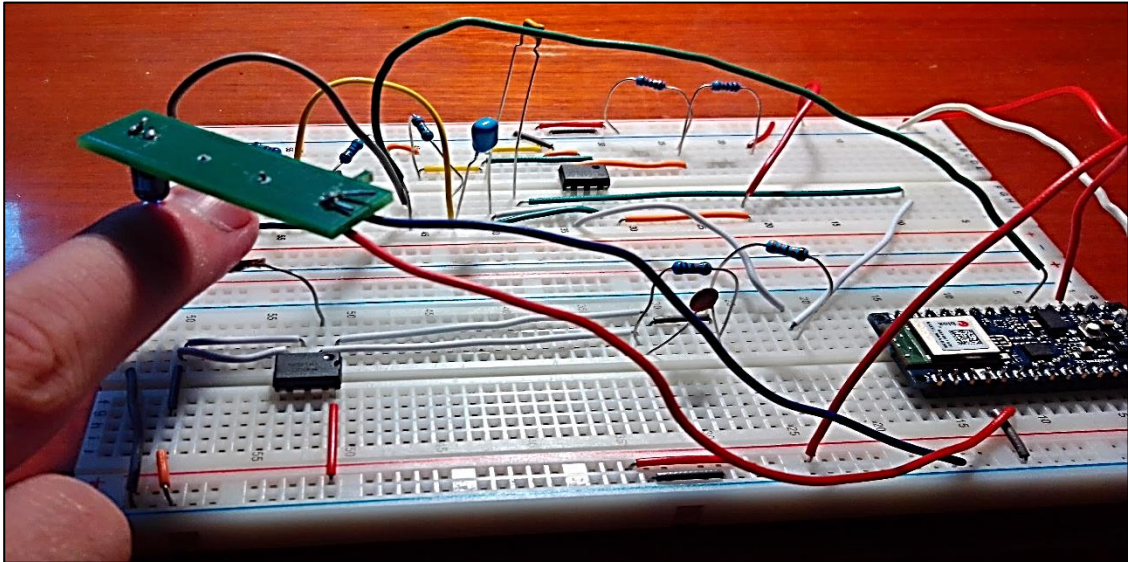


Figura 4.31: Ejemplo de medición de glucosa en la protoboard.

Se obtuvieron valores que se asemejaban bastante a los medidos en un glucómetro tradicional, de 93 mg/dl, como puede verse en la figura 4.32.

```
COM4
12:58:35.213 -> Bluetooth device active, waiting for connections...
12:58:47.217 -> Nivel de glucosa: 79 mg/dl Voltaje: 0.25
12:58:53.225 -> Nivel de glucosa: 84 mg/dl Voltaje: 0.27
```

Figura 4.32: Valores medidos por el prototipo implementado en la protoboard.

Realizadas las pruebas de comprobación, se procedió a la fabricación de la placa con el circuito de recepción y acondicionamiento. El resultado se muestra en la figura 4.33.

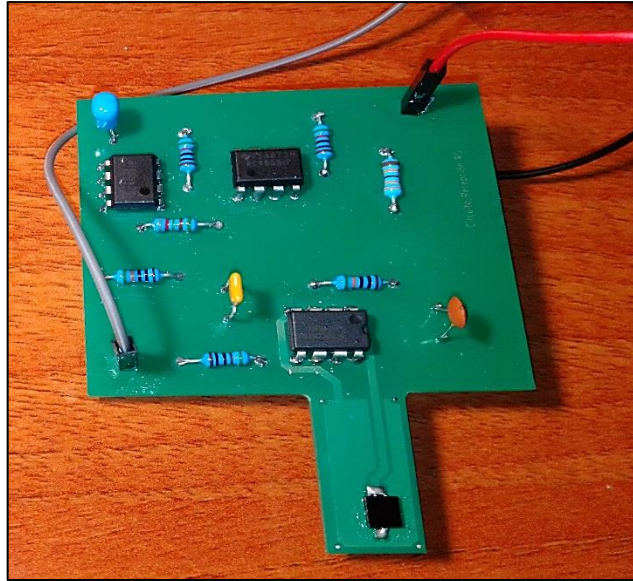


Figura 4.33: Placa PCB del circuito de recepción y acondicionamiento.

Para evitar el ruido procedente del movimiento del dedo y la luz ambiental, se utilizó una caja de madera de dimensiones 11,7 cm x 5,8 cm x 11,7 cm. Al tener una envolvente, esto permitía realizar las mediciones de forma más cómoda, al tener en su interior las tres placas de circuito impreso y la placa de acero para generar la onda estacionaria de ultrasonidos, dispuestas de tal manera que con solo introducir el dedo en el orificio cuadrado de la parte posterior de la caja se pudiera realizar la medición. La figura 4.34 recoge la caja descrita anteriormente.



Figura 4.34: Envoltente exterior del prototipo desarrollado.

En la figura 4.35 aparece la configuración interior que ha sido detallada anteriormente del prototipo. Se aprecia el circuito de medida del diodo emisor de luz (arriba en la tapa) y del fotodiodo y, a ambos lados del fotodiodo, el altavoz de ultrasonidos y, en frente, la pequeña placa de acero.



Figura 4.35: Interior de la implementación completa del prototipo de medición de glucosa en sangre.

Para conectar las diferentes placas con el Arduino Nano, se ha utilizado como nexo de unión una protoboard de pequeñas dimensiones que se ajusta correctamente al tamaño de la caja. Al tener Arduino solo dos patillas GND y las placas en total requerir tres pines de tierra, la placa de recepción y acondicionamiento se ha conectado directamente al microcontrolador, mientras que las placas del LED NIR y el altavoz van directamente a la tierra establecida en la protoboard. Así, se evita posibles fallos que pueden acarrear de soldar dos cables a la misma patilla del microcontrolador.

## 4.5 Desarrollo software

En esta sección se describe el software que controlará el sensado y medición del nivel de glucosa en sangre, además del envío de datos mediante BLE (Bluetooth Low Energy), hacia un periférico que se conecte a este dispositivo.

### 4.5.1 Conectividad BLE

Es un protocolo de comunicación inalámbrica para dispositivos pequeños, que manejen un ancho de banda pequeño y necesiten consumir poco. Su tasa de transferencia (throughput) es de entre 5 kB y 10 kB, y su rango de trabajo de entre 2 m y 5 m. Permite enviar un máximo de 20 bytes de una sola vez. Para gestionarlo se usan los dos protocolos que se detallan a continuación:

- GAP
- GATT

#### GAP

Es el acrónimo de "Generic Access Profile". Se encarga de la gestión de la conexión inicial en BLE, es decir, permite que el dispositivo sea público hacia otros dispositivos, y determina como dos dispositivos pueden, o no, interactuar entre ellos. Asimismo, define varios posibles roles para los dispositivos, pudiendo ser periférico (dispositivos pequeños, de baja potencia, de bajos recursos, que pueden conectarse a dispositivos centrales mucho más potentes) o central (dispositivo que tiene una capacidad de procesamiento mucho mayor).

#### Advertising en GAP

En GAP los datos pueden transmitirse de dos formas:

- Advertising Data payload.
- Scan Response payload.

Ambos pueden contener hasta 31 bytes. El primero es obligatorio, y transmite continuamente desde el periférico, para permitir que los nodos centrales sepan de su presencia. El scan response payload es opcional y puede ser pedido desde un dispositivo central. De este modo los periféricos pueden transmitir información extra como el nombre del dispositivo o alguna característica especial definida por el fabricante.

#### GATT

El protocolo Generic Attribute Profile (GATT) define las reglas de organización, transferencia y presentación en que dos dispositivos BLE pueden comunicarse, una vez se ha establecido una conexión dedicada entre dos dispositivos. La comunicación se realiza mediante el protocolo conocido como ATT, que se estructura en servicios, características y datos relacionados en una tabla usando identificadores únicos universales de 16-bits para cada entrada en la tabla.

La estructura de este protocolo de atributos incluye:

- Handle: es un identificador único de 16 bits con valor en el rango de 1 a ffff hexadecimal base.

- UUID: es el identificador único universal, 16-BIT en la convención Bluetooth SIG o 128-BIT personalizado.
- Valor: contiene los datos que el servidor quiere compartir, podría tener longitud variable y formato basado en tipo.
- Permiso: determina qué atributo puede ser leído o escrito, notificado e indicado.

#### 4.5.2 Desarrollo del programa BLE

El software desarrollado se sustenta bajo la librería *ArduinoBLE.h* en la que se ha utilizado las siguientes funciones:

- BLEService: se encarga de crear el servicio de BLE
- BLEByteCharacteristic: crea las características del sensor de glucosa y permite que un dispositivo remoto reciba notificaciones.
- BLE.setLocalName(): establece el nombre del anuncio periférico.
- BLE.setAdvertisedService(): establece los UUID para el servicio de los anuncios periféricos.
- .addCharacteristic(): añade las características al servicio creado anteriormente.
- BLE.addService(): añade el servicio.
- .writeValue(): escribe el valor de las características creadas anteriormente.
- BLE.advertise(): empieza el anuncio o Advertising.
- BLE.poll(): elección para los eventos BLE.

En el Anexo III se detalla el código desarrollado para conseguir la comunicación inalámbrica vía BLE y transmitir los valores del sensado de la glucosa. El dispositivo aparecerá con el nombre de "glucoseSensor" a la hora de establecer la comunicación entre el prototipo y el dispositivo móvil.

### 4.5.3 Desarrollo del programa de sensado de glucosa

La principal función que debe realizar nuestro sensor, como se ha citado anteriormente, es servir a la medición de glucosa. Para conseguir esto será necesario desarrollar un código que controle el funcionamiento de los elementos que componen dicho sensor: LED NIR, fotodiodo y altavoz ultrasónico. A continuación, se va explicar cuál debe ser el funcionamiento de cada uno de estos elementos y como se ha procedido a su programación.

**LED NIR:** La señal que alimente al LED deber ser una onda cuadrada, en la cual éste se activa y se desactiva cada 500 ms, para conseguir una onda de 1 Hz de frecuencia como se hizo en [10]. En la figura 4.36 se observa la señal que alimenta al LED.

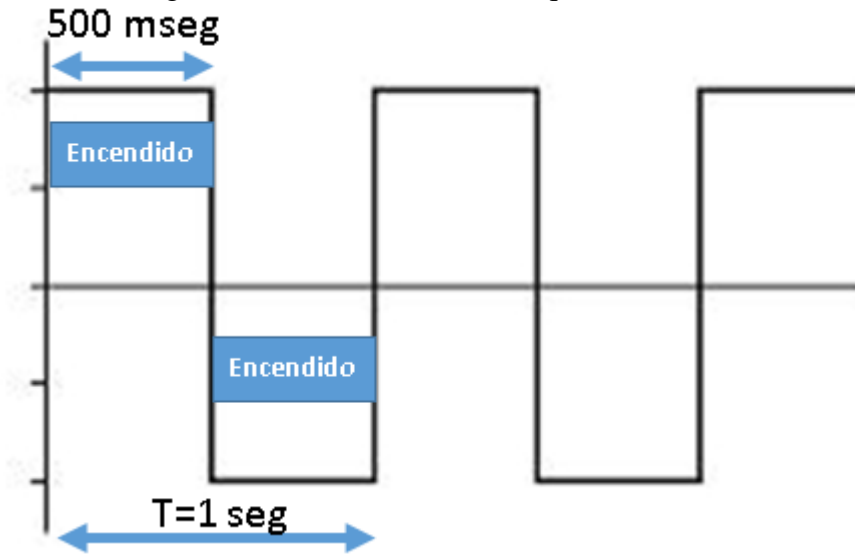


Figura 4.36: Onda cuadrada de 1 Hz de frecuencia [Elaboración propia].

**Ultrasonidos:** para conseguir que las moléculas de glucosa se reagrupen se utilizará una onda cuadrada de amplitud modulada, en la cual la portadora es de 40 kHz ( $T=0.025 \text{ mseg}$ ) y la onda moduladora de 250 Hz ( $T= 4 \text{ mseg}$ ) [10]. Para obtener esta onda AM se usará un temporizador, encendiéndolo y apagándolo cada 4 mseg respectivamente, para obtener la modulación de 250 Hz necesaria. Dentro de este temporizador, 2 mseg corresponden a estado encendido y otros 2 mseg al estado apagado del altavoz.

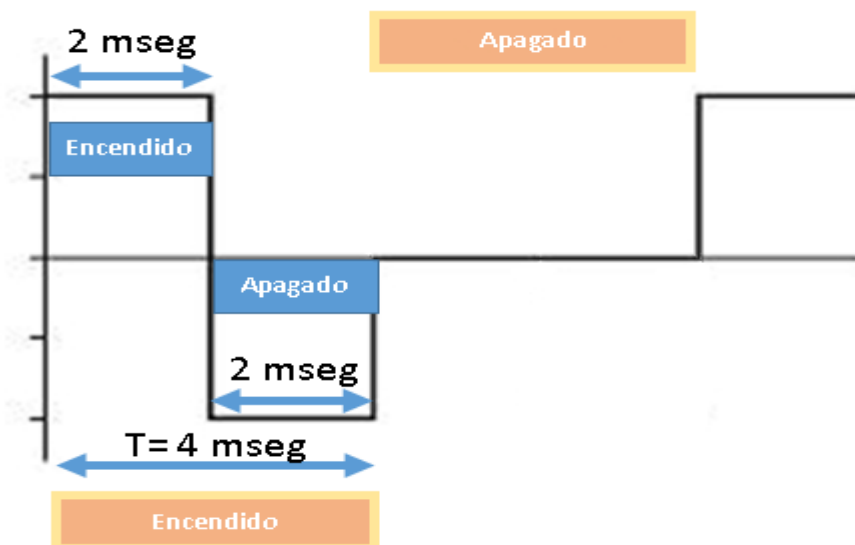


Figura 4.37: Onda Cuadrada AM [Elaboración propia].

Sin embargo, después de desarrollarse el temporizador, se llegó a la conclusión que éste interfería en la comunicación inalámbrica BLE. Se optó entonces por crear una onda AM modulada de forma manual. Para conseguir esto se emplearon las siguientes funciones:

- `millis()`: mide el tiempo en milisegundos desde que se ejecuta la aplicación. En nuestro caso permitirá determinar el periodo del temporizador manual, cada 4 mseg.
- `delayMicroseconds()`: permite un retardo de microsegundos, lo que posibilita encender el altavoz 12.5  $\mu$ s y apagar éste el mismo tiempo, para conseguir así el período de 25  $\mu$ s que corresponden a los 40 kHz de la onda portadora.
- `digitalWrite()`: establece el estado del altavoz: 1 corresponde a encendido y 0 es apagado.

Una vez se ha conseguido generar las señales del LED NIR y del altavoz de ultrasonidos como se ha explicado anteriormente, es necesario analizar la salida proporcionada por el fotodiodo, en el que se lee el pin de salida en cada ciclo del programa, a la vez que se va almacenando los valores máximos y mínimos obtenidos. Por cada 3 ciclos del LED NIR, es decir, cada 3 segundos para controlar el envío de datos por puerto de serie, se calculará la diferencia entre estos valores máximos y mínimos (entre 0 y 1023) que corresponden a la diferencia pico a pico de la señal conectada a ese pin, la cual se imprimirá por pantalla y posteriormente se resetearán para el siguiente ciclo sucesivamente. Los valores obtenidos además serán reescalados entre 0 y 3.3 V para conocer el voltaje de salida.

El código completo elaborado puede encontrarse en el Anexo III.

# 5 Pruebas y validación

Una vez se ha terminado el prototipo, pasamos a la realización de una serie de experimentos para analizar su funcionamiento. Pero antes se comentará dos herramientas que han sido necesarias para la realización de las diferentes pruebas.

## Glucómetro tradicional GlucoMen areo 2K

Para tener un patrón de referencia con el que comparar los valores obtenidos a los diferentes pacientes, se ha utilizado el glucómetro por pinchazo subcutáneo *GlucoMen areo 2K*. Se trata de un medidor inteligente con conectividad integrada NFC. Diseñado para medir la glucosa y los cuerpos cetónicos en sangre.



Figura 5.1: GlucoMen areo 2K.

También se utilizó para la medición de glucosa el **Glucómetro ACCU-CHEK**, que se compone de dos glucómetros:

- **Accu-chek Aviva medidor** permite medir el nivel de glucosa en la palma de la mano, dedo, antebrazo o muslo.
- **Accu-chek Softclix** posibilita medir el nivel de glucosa en el dedo o el lóbulo.



Figura 5.2: Glucómetro ACCU-CHEK.

### Transmisión de la información vía BLE.

Se ha utilizado la aplicación *nRF Connect* de Nordic Semiconductor, disponible de forma gratuita tanto en Google Play como App Store. Es una poderosa herramienta que permite escanear, anunciar y explorar dispositivos Bluetooth de baja energía (BLE) y comunicarse con ellos. Admite varios perfiles adoptados por Bluetooth SIG junto con el perfil de actualización de firmware del dispositivo (DFU) de Nordic Semiconductors y Mcu Manager en Zephyr y Mynewt. Para nuestro caso, nos permitirá conocer el valor de nivel de glucosa en sangre en cada medición que se realice y envíe vía BLE.



Figura 5.3: Aplicación software nRF Connect.

## 5.1 Realización de los ensayos

Antes de realizar las pruebas que se muestran a lo largo de esta sección, se probó a medir con y sin la utilización de ultrasonidos. Estos no proporcionaban gran ventaja, no obstante, cabe destacar que aumentaban la magnitud de la intensidad de la luz recibida por el fotodiodo, aunque la diferencia resultaba muy pequeña. Por tanto, todos los ensayos se realizaron mediante el uso de ultrasonidos. A continuación, se muestran dos ejemplos de los valores medidos con y sin ultrasonidos.

Número de Paciente	Prototipo sin ultrasonidos	Prototipo con ultrasonidos	Glucómetro Tradicional
1	111 mg/dl	115 mg/dl	125 mg/dl
2	92 mg/dl	97 mg/dl	106 mg/dl

Tabla 5.1 Medidas con/sin ultrasonidos.

Como puede observarse en la tabla 5.1, la diferencia entre ellos es muy pequeña siendo para el primer caso de 4 mg/dl y el segundo de 5 mg/dl. Por consiguiente, no puede concluirse que esto provoque una diferencia significativa. Será necesario realizar un gran número de pruebas para poder determinar con exactitud esta mejoría, incluyéndose este aspecto en las líneas futuras del prototipo.

Las pruebas se realizaron a seis personas, entre ellas, una persona de diabetes tipo 1, otra de diabetes tipo 2 y cuatro que no presentaban esta enfermedad. Para las medidas se procedió a medir con el prototipo mediante el software de Arduino IDE, observar y comprobar que el valor en el dispositivo móvil era el mismo y finalmente validar estos resultados con uno de los dos glucómetros tradicionales. A continuación, se va a mostrar una serie de tablas que corresponden al proceso de medición de tres de los sujetos escogidos para los ensayos. El resto de los ensayos se detallan en una tabla que se mostrará posteriormente en la que aparecen datos que pueden ser relevantes como la edad o sexo.

**Paciente 1:** la persona presenta diabetes Tipo 2.


<p>La medida es progresiva hasta que alcanza el valor de 106 mg/dl</p> <pre>20:35:25.819 -&gt; Nivel de glucosa: 42 mg/dl 20:35:29.586 -&gt; Nivel de glucosa: 66 mg/dl 20:35:33.324 -&gt; Nivel de glucosa: 106 mg/dl</pre> <p>El voltaje de salida es de 0.34 V</p> <p><i>Prototipo a través de Arduino IDE</i></p>	 <p>Devices DISCONNECT</p> <p>BONDED ADVERTISER GLUCOSESENSOR CC:98:14:55:8A:0C</p> <p>CONNECTED NOT BONDED CLIENT SERVER</p> <p>Generic Access UUID: 0x1800 PRIMARY SERVICE</p> <p>Generic Attribute UUID: 0x1801 PRIMARY SERVICE</p> <p>Unknown Service UUID: 19b10010-e8f2-537e-4f6c-d104768a1214 PRIMARY SERVICE</p> <p>Unknown Characteristic UUID: 19b10012-e8f2-537e-4f6c-d104768a1214 Properties: NOTIFY, READ Value: (0x) 6A, "J" Descriptors: Client Characteristic Configuration UUID: 0x2902 Value: Notifications enabled</p> <p><b>6A = 106 mg/dl</b></p> <p><i>nRF Connect</i></p>	 <p><i>Glucómetro GlucoMen areo</i></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 5.2: Medidas del paciente 1.

En general, la medida se aproxima bastante al valor medido por el glucómetro que se toma como referencia, siendo la diferencia de esta de 11 mg/dl. En nRF Connect, los valores se presentan a notación hexadecimal y en este caso concreto, se obtiene el valor 6A que corresponde al mismo medido por el prototipo, con lo que la comunicación vía BLE es correcta.

**Paciente 2:** persona que presenta diabetes Tipo 1.

<p>La medida es progresiva hasta que alcanza el valor de 187 mg/dl</p> <pre> 22:18:00.649 -&gt; Nivel de glucosa: 58 mg/dl 22:18:04.383 -&gt; Nivel de glucosa: 151 mg/dl 22:18:08.153 -&gt; Nivel de glucosa: 187 mg/dl                 </pre> <p>El voltaje de salida es de 0.60 V</p> <p><i>Prototipo a través de Arduino IDE</i></p>	 <p><i>nRF Connect</i></p>	 <p><i>Glucómetro ACCU-CHEK</i></p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 5.3: Primera medición realizada al paciente 2.

Las personas que padecen la diabetes Mellitus tipo 1 se caracterizan por presentar niveles elevados del nivel de glucosa, en este caso el valor obtenido por el prototipo es de 187 mg/dl. Anteriormente puede observarse que había marcado 151 mg/dl que sí se asemeja bastante al valor del glucómetro tradicional de 157 mg/dl. Este incremento puede deberse a un aumento de la presión que el dedo ejerce, por ejemplo. Al igual que para el paciente anterior, el valor mostrado en la aplicación nRF Connect es el sentido por el prototipo, de BB en hexadecimal, que equivale a los 187 mg/dl.

Se procedió a volver a realizar la medición después de que el paciente no hubiera comido desde que cenó hasta la mañana siguiente y se observaron los valores de la tabla 5.4.

<p>La medida es progresiva hasta que alcanza el valor de 146 mg/dl</p> <pre> 11:53:44.541 -&gt; Nivel de glucosa: 112 mg/dl 11:53:48.272 -&gt; Nivel de glucosa: 50 mg/dl 11:53:52.029 -&gt; Nivel de glucosa: 82 mg/dl 11:53:55.769 -&gt; Nivel de glucosa: 80 mg/dl 11:53:59.527 -&gt; Nivel de glucosa: 146 mg/dl                 </pre> <p>El voltaje de salida es de 0.47 V</p> <p><i>Prototipo a través de Arduino IDE</i></p>	 <p><i>nRF Connect</i></p>	 <p><i>Glucómetro ACCU-CHEK</i></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 5.4: Segunda Medición realizada al paciente 2.

Puede verse que las dos medidas proporcionadas por el prototipo son mayores que las del glucómetro tradicional. Por tanto, a medida que se incrementa el nivel de glucosa, disminuye la precisión del dispositivo implementado a niveles de error cada vez más significativos.

**Paciente 3:** persona con valores normales de glucemia en sangre.

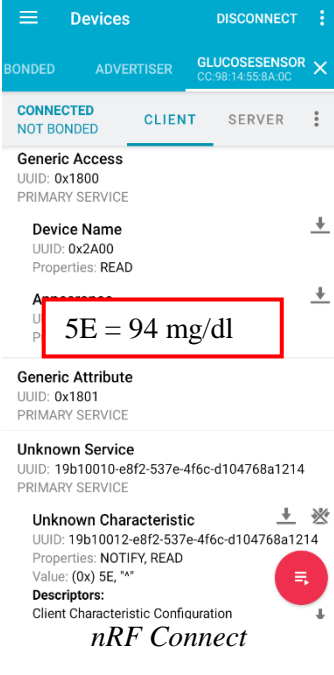

<p>La medida es progresiva hasta que alcanza el valor de 94 mg/dl</p> <pre>22:31:38.144 -&gt; Nivel de glucosa: 68 mg/dl 22:31:41.871 -&gt; Nivel de glucosa: 224 mg/dl 22:31:45.633 -&gt; Nivel de glucosa: 94 mg/dl</pre> <p>El voltaje de salida es de 0.30 V</p> <p><i>Prototipo a través de Arduino IDE</i></p>	 <p>Devices DISCONNECT</p> <p>BONDED ADVERTISER GLUCOSESENSOR</p> <p>CONNECTED CLIENT SERVER</p> <p>Generic Access UUID: 0x1800 PRIMARY SERVICE</p> <p>Device Name UUID: 0x2A00 Properties: READ</p> <p>5E = 94 mg/dl</p> <p>Generic Attribute UUID: 0x1801 PRIMARY SERVICE</p> <p>Unknown Service UUID: 19b10012-e8f2-537e-4f6c-d104768a1214 PRIMARY SERVICE</p> <p>Unknown Characteristic UUID: 19b10012-e8f2-537e-4f6c-d104768a1214 Properties: NOTIFY, READ Value: (0x) 5E, "" Descriptors: Client Characteristic Configuration</p> <p><i>nRF Connect</i></p>	 <p>ACCUCHEK® Aviva</p> <p>8:35 13-7</p> <p>98 mg/dL</p> <p>ACCUCHEK ACCUCHEK ACCUCHEK</p> <p><i>Glucómetro ACCU-CHEK</i></p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 5.5: Medida realizada al paciente 3.

La medición se aproxima bastante al valor obtenido, no obstante, es importante destacar que ésta es progresiva. En la figura de Arduino IDE puede verse como el valor anterior al resultado correcto de glucosa es de 224 mg/dl, es igual que para el paciente 2, ocasionada por el nivel de presión ejercida con el dedo sobre el sensor. La diferencia entre el prototipo y el patrón es de 4 mg/dl, es un valor bastante preciso. Finalmente destacar que la comunicación con nRF Connect ha sido satisfactoria como muestra la figura.

Todos los ensayos realizados se han recogido en la siguiente tabla, en la que aparece además la edad, sexo y si es diabética o no.

Número de Paciente	Voltaje de salida del prototipo	Medición Prototipo	nRF Connect	Glucómetro Tradicional	Edad	Sexo	Tipo
1	0.34 V	106 mg/dl	6A = 106 mg/dl	117 mg/dl	76 años	Mujer	Diabetes Tipo 2
1	0.37 V	115 mg/dl	73 = 115 mg/dl	127 mg/dl	76 años	Mujer	Diabetes Tipo 2
2	0.61 V	192 mg/dl	C0 = 192 mg/dl	177 mg/dl	83 años	Mujer	Diabetes Tipo 1
2	0.60 V	187 mg/dl	BB = 187 mg/dl	157 mg/dl	83 años	Mujer	Diabetes Tipo 1
2	0.47 V	146 mg/dl	92 = 146 mg/dl	134 mg/dl	83 años	Mujer	Diabetes Tipo 1
3	0.30 V	94 mg/dl	5E = 94 mg/dl	98 mg/dl	22 años	Hombre	Sano
3	0.33 V	105 mg/dl	69=105 mg/dl	118 mg/dl	22 años	Hombre	Sano
4	0.26 V	83 mg/dl	53 = 83 mg/dl	94 mg/dl	64 años	Mujer	Sano
5	0.34 V	106 mg/dl	6A = 106 mg/dl	96 mg/dl	24 años	Hombre	Sano
6	0.27 V	84 mg /dl	54 = 84 mg/dl	89 mg/dl	54 años	Mujer	Sano

Tabla 5.6: Recopilación de los ensayos realizados.

Se ha intentado realizar las medidas a pacientes que abarcaran todas las edades, para así poder tener una idea general de cómo influye la edad en la glucemia. Es importante destacar que las medidas no se han realizado en ayunas, sino que han sido efectuadas en momentos concretos para saber cuál es el nivel de ésta en sangre. Gracias a esta capacidad de conocer los niveles en cada circunstancia, para los diabéticos les posibilitará poder suministrarse insulina y conseguir unos niveles normales entre 70 mg/dl y 110 mg/dl. Hubiera sido interesante saber cuál es el comportamiento del prototipo a niveles superiores de 200 mg/dl, sin embargo, los pacientes diabéticos a los que se les ha realizado las pruebas, gracias a un tratamiento adecuado, presentan niveles de glucosa entre los 130 mg/dl y 180 mg/dl.

## 5.2 Conclusiones surgidas del prototipo a partir de las pruebas.

La medición de glucosa está muy influenciada por la presión que efectúa el dedo sobre el sensor, en este caso concreto sobre el fotodiodo. Esto afecta notablemente a la medida provocando en ocasiones valores que rondan los 340 o 400 mg/dl. En las pruebas realizadas se ha tenido bastantes mediciones erróneas debido a esto, por lo que se podría decir que el sensor es bastante sensible. La protoboard colocada en el interior de la carcasa del dispositivo presentaba mayor cantidad de ruido que la utilizada en el montaje para comprobar el funcionamiento del circuito de acondicionamiento. Estos dos factores han afectado bastante a las mediciones realizadas, dificultando la medición en los pacientes de mayor edad al apoyar completamente el dedo. También se ha podido constatar que el empleo de ultrasonidos no ha proporcionado una ventaja perceptible, aunque incrementa algo la intensidad de luz recibida por el fotodiodo y permite obtener medidas con un poco más de precisión. Se puede destacar que la comunicación con el dispositivo móvil vía BLE ha sido correcta en todo momento. El único pequeño inconveniente que presenta es que utiliza notación hexadecimal, lo que puede dificultar el entendimiento.

### 5.3 Análisis de datos

Para conocer la relación que existe entre los valores obtenidos por el prototipo implementado y los obtenidos por el glucómetro tradicional, se ha realizado un diagrama de dispersión como se muestra en la siguiente figura.

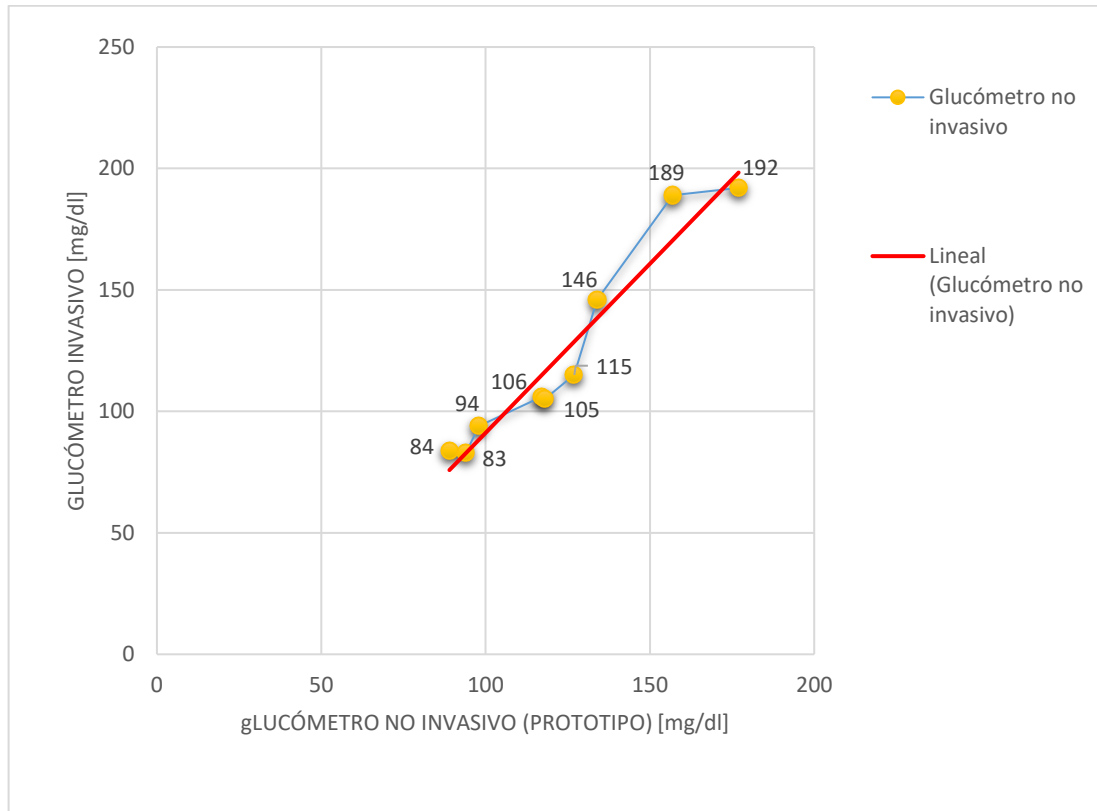


Figura 5.4: Glucómetro tradicional frente al prototipo implementado [Elaboración propia].

La elaboración de esta gráfica se ha realizado a partir de los valores obtenidos en los diferentes ensayos, siendo necesario eliminar la medida del paciente 5 ya que no presenta relación con las diferentes medidas fruto de factores como la presión o la temperatura. Puede verse que la relación existente es lineal entre ambos parámetros, sin embargo, a medida que aumenta el nivel de glucosa, la respuesta entre ambos dispositivos es cada vez más no lineal. Es una característica muy frecuente en la tecnología no invasiva [10].

Utilizando el coeficiente de correlación lineal, se puede conocer de manera cuantitativa el grado de variación entre las dos variables obtenidas. El valor de este coeficiente varía en el intervalo  $[-1,1]$ , teniendo la siguiente interpretación:

- $r = 1$ : correlación positiva perfecta (dependencia total).
- $0 < r < 1$ : existe una correlación positiva.
- $r = 0$ : no hay relación lineal.
- $-1 < r < 0$ : correlación negativa.
- $r = -1$ : correlación negativa perfecta.

Para nuestro caso, el valor obtenido es  $0,966907436$ . Lo que significa que existe un alto grado de dependencia entre las dos variables, destacando que a medida que el nivel de medición de glucosa aumenta, esta relación va disminuyendo.

Otro criterio que se comentó en el capítulo 3 para determinar la exactitud de un sistema de medición de glucosa en sangre, es la cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes que evalúa la medida obtenida por el sensor de glucosa frente al nivel de referencia, y con ello conocer la gravedad de los errores en la medición. La cuadrícula se compone de 5 zonas que presentan diferente riesgo: A, B, C, D y E. Para nuestro prototipo dicha cuadrícula queda de la siguiente manera:

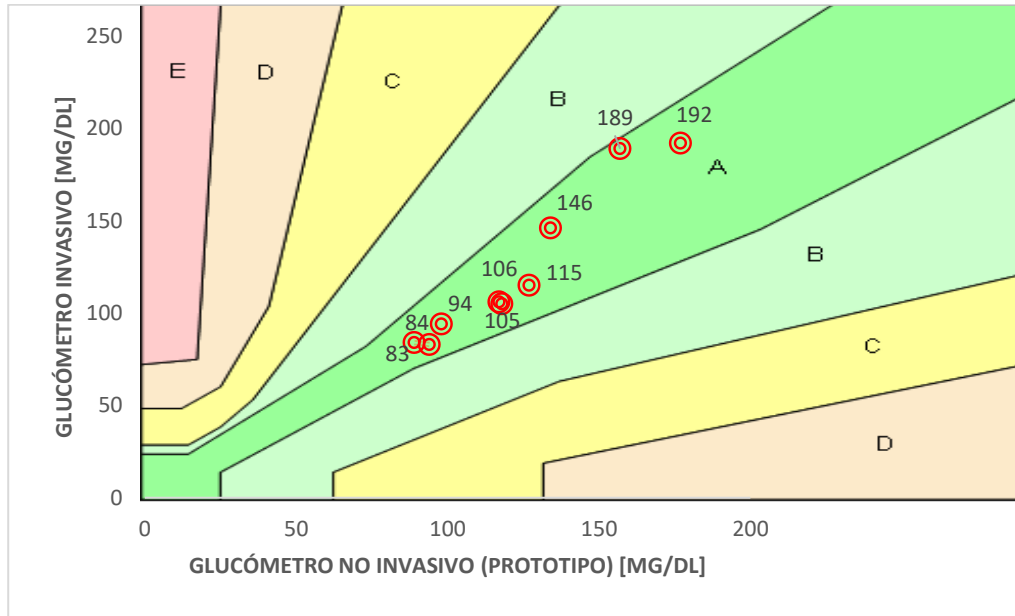


Figura 5.5: cuadrícula de análisis consensuado de errores de Parkes [Elaboración propia].

Las medidas en general se encuentran en la zona A, por lo tanto, puede considerarse que medición es correcta pero que presentan cierto error, que no influye de manera significativa. Si éstas se situarán a partir de la zona C, sería necesario replantearse el prototipo y optar por su elaboración siguiendo otra técnica, ya que las medidas serían bastantes imprecisas ocasionando errores en el tratamiento.

Para saber con exactitud cuál es el porcentaje de error se ha calculado éste sabiendo que:

$$\% \text{ Error} = \frac{|\text{Valor exacto} - \text{Valor medido}|}{\text{Valor exacto}} \cdot 100 \quad (5.1)$$

En la siguiente tabla, aparece dicho error correspondiente a cada una de las medidas realizadas.

Número de Paciente	Glucómetro invasivo	Glucómetro no invasivo	% Error sobre 100%
6	89 mg/dl	84 mg/dl	5.62 %
4	94 mg/dl	83 mg/dl	11.70 %
5	96 mg/dl	106 mg/dl	10.42 %
3	98 mg/dl	94 mg/dl	4.08 %
1	117 mg/dl	106 mg/dl	9.40 %
3	118 mg/dl	105 mg/dl	11.02 %
1	127 mg/dl	115 mg/dl	9.45 %
2	134 mg/dl	146 mg/dl	8.96 %
2	157 mg/dl	189 mg/dl	20.38 %
2	177 mg/dl	192 mg/dl	8.47 %

Tabla 5.7: Recopilación del porcentaje de error surgidos durante las pruebas.

Representando en un histograma tridimensional el porcentaje de error obtenido queda de la siguiente manera.

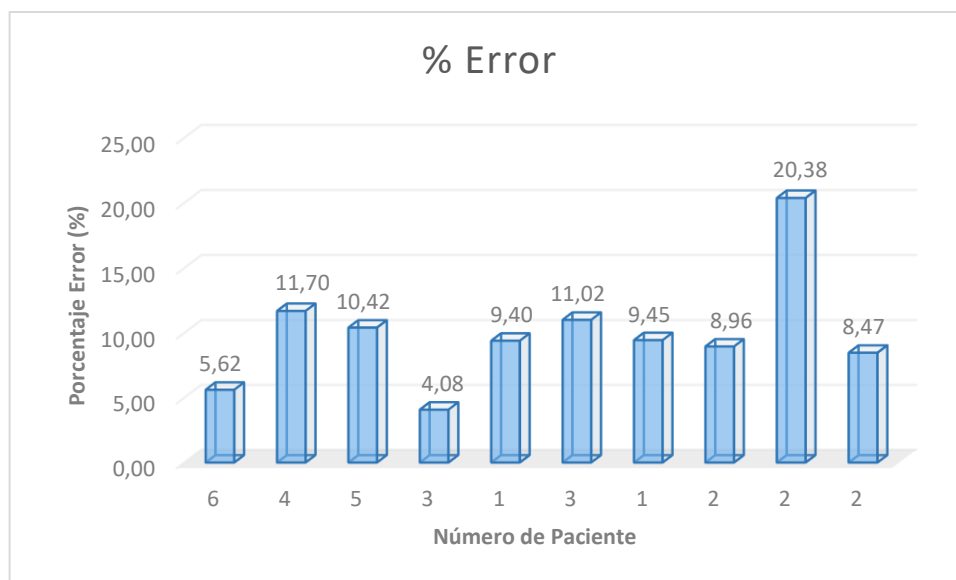


Figura 5.6: Histograma del error cometido en las mediciones [Elaboración propia].

El error cometido en las diferentes medidas, suele ser menor al 10%, que puede considerarse correcto para la tecnología no invasiva. Cabe destacar que una de las mediciones del paciente 2 presenta un error del 20%, lo que implica una monitorización bastante imprecisa y que puede provocar equivocación a la hora de seguir un tratamiento contra la diabetes Mellitus.

#### 5.4 Conclusiones surgidas a partir del análisis de datos

Después de haber estudiado y analizado las diferentes medidas obtenidas, podemos ver que el prototipo elaborado presenta un error de medición pequeño dentro del ámbito de estudio de las pruebas experimentales efectuadas. No obstante, si bien es cierto que el conjunto de resultados obtenidos pueden proporcionar una idea del correcto funcionamiento del dispositivo en las condiciones medidas, es razonable pensar que, para poder establecer y formular conclusiones más contundentes y acordes al verdadero

comportamiento real del dispositivo ante un número masivo de pruebas, se hace necesario incrementar la cantidad de medidas a efectuar en censos futuros (un objetivo que se enmarca dentro de las posibles líneas futuras del proyecto).



# 6 Conclusiones y líneas futuras

El objetivo del presente proyecto ha sido el diseño e implementación de un sistema de medición de glucosa en sangre, que se adaptará a las nuevas tecnologías emergentes no invasivas y que permitiera la transmisión vía BLE a un smartphone.

Al ser no invasivo presenta una menor precisión respecto a los glucómetros tradicionales basados en el análisis de cuerpos cetónicos de la sangre. Sin embargo, para mejorar esta exactitud, se ha utilizado una idea que ha surgido hace poco en varias investigaciones y ha tenido resultados satisfactorios, el uso de ultrasonidos. Aunque la diferencia entre usarlos o no, en nuestro caso no ha sido muy significativa, pero permite un aumento pequeño de la intensidad que recibe el fotodiodo que actúa como receptor óptico.

Además, se buscaba que este dispositivo fuese sencillo de manejar para que cualquier persona pudiera utilizarlo en cualquier momento. El diseño de este prototipo se compone de cuatro módulos principales:

- El LED NIR para producir la señal no pulsátil o alterna.
- El fotodiodo encargado de captar esta señal.
- El circuito de acondicionamiento analógico para filtrar y mejorar la calidad de la señal.
- El microcontrolador para el procesamiento software, cálculo de los diferentes parámetros y transmisión vía BLE.

Puede comprobarse que se han cumplido los objetivos iniciales marcados a la hora de diseñar el glucómetro, un dispositivo autónomo e indoloro con capacidad de realizar los cálculos necesarios y mostrar los parámetros. Además, el precio de diseño ronda los 130 euros, que resulta bastante económico en comparación con los productos que hay actualmente en el mercado, ya que en la mayoría de los casos es necesario usar bandas de usar y tirar que incrementan su precio.

En cuanto a las líneas futuras de ampliación del prototipo elaborado, van a comentarse cada una de ellas.

- Desarrollo de una aplicación móvil para la monitorización de glucosa, puesto a que la utilizada *nRF Connect*, es una aplicación genérica para conectividad BLE, sin embargo, no nos permite mostrar una gráfica de los valores medidos para conocer en qué momentos el nivel es mayor y en cual es menor, y atendiendo a esto realizar un estudio para poder aplicar el tratamiento adecuado, en el caso de las personas diabéticas. Además, otro inconveniente de ésta, asociada a que no es realmente un software de visualización, es que muestra los valores en forma hexadecimal y puede dificultar el entendimiento.

- Proporcionar al glucómetro una alimentación portable que permita una total autonomía, debido a que las medidas solo pueden realizarse cuando el sensor está conectado al ordenador, que es el que proporciona la alimentación al prototipo.
- Creación de una carcasa que reduzca el ruido generado por el movimiento y la luz ambiente, ya que la carcasa utilizada en este caso es una caja de madera genérica que ha sido adaptada. Eliminar el uso de una placa protoboard externa para el conexionado de parte del circuito.
- Incorporación de una pantalla para mostrar los resultados obtenidos.
- Reducir sensibilidad del dispositivo, que ha sido el principal problema encontrado. Debido a la presión que ejerce el dedo sobre el receptor óptico, ocasiona errores que dificultan la exactitud de la medida y con ello que se produzca la monitorización. Una posible solución a esto podría ser diseñar una mejor envolvente incluyendo un soporte alrededor del fotodiodo para que no pudiera presionarse la placa como se hace en los pulsómetros de pulsera en la que los LEDs quedan a ras de la carcasa del dispositivo.
- Probar el prototipo en personas con unos niveles de glucemia superiores a 200 mg/dl para conocer cuál es la respuesta a estos valores por parte del sistema implementado.
- Realizar muchas más pruebas, para poder obtener una evaluación del sistema mucho más robusta.

---

# Referencias

- [1] Federación Internacional de Diabetes (2019). "Atlas de la Diabetes (9ª Edición)".
- [2] Gerard J. Tortora y Bryan Derrickson (2013). "Principios de Anatomía y Fisiología (13ª Edición)". Editorial Médica Panamericana S.A.
- [3] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass and D. G. Johnston (2009). "Glucose sensors: a review of current and emerging technology". *Diabetic Medicine*, vol. 26, p. 197 – 210.
- [4] José Javier Mediavilla Bravo (2015). "Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento". Centro de Salud Pampliega. Burgos.
- [5] N. S. Oliver, C. Toumazou, A. E. G. Cass y D. G. Johnston (2008). "Glucose sensors: a review of current and emerging technology". *DIABETICMedicine*. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02642.x
- [6] Parag Narkhede, Suraj Dhalwar and B. Karthikeyan (2006) . "NIR Based Non-Invasive Blood Glucose". *Indian Journal of Science and Technology*, vol 9(41). DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i41/98996.
- [7] Tamura, T., Maeda, Y., Sekine, M. and Yoshida, M. (2014). "Wearable photoplethysmographic sensors-past and present". *Electronics*, vol. 3, no. 2, pp. 282–302.
- [8] Md Koushik Chowdhury, Anuj Srivastava, Neeraj Sharma, Shiru Sharma (2013). "The influence of blood glucose level upon the transport of light in diabetic and nondiabetic subjects". *International Journal of Biomedical And Advance Research*.
- [9] Tony Wang, Barry Erhman (1993). "Compensate Transimpedance Amplifiers Intuitively". Enlace:[https://www.ti.com/lit/an/sboa055a/sboa055a.pdf?ts=1596270102807&ref\\_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F](https://www.ti.com/lit/an/sboa055a/sboa055a.pdf?ts=1596270102807&ref_url=https%253A%252F%252Fwww.google.com%252F)
- [10] Ángel María Fernández Barahona (2015). "TGF: Análisis e implementación de un sensor para la detección no invasiva de glucosa". Universidad de Sevilla (US).
- [11] Md Koushik Chowdhury, Anuj Srivastava, Neeraj Sharma, Shiru Sharma (2013). "The influence of blood glucose level upon the transport of light in diabetic and nondiabetic subjects". *International Journal of Biomedical and Advance Research*, vol. 4, nº 5, pp. 2229 - 3809.
- [12] Inmaculada Rodríguez Palomo (2016). "TFG: Mejora del diseño de un prototipo de sensor no invasivo para la medida de glucosa en sangre". Universidad de Sevilla (US).

- [13] Duc Trinh-Minh Dinh, Viet Anh Truong, An Nhu-Phu Tran, Hieu Xuan Le, and Hien Thi-Thu Pham (2020) "Non-invasive Glucose Monitoring System Utilizing Near-Infrared Technology". 7th International Conference on the Development of Biomedical Engineering in Vietnam (BME7), pp.401-405. DOI: 10.1007/978-981-13-5859-3\_71.
- [14] Shen YC, Davies AG, Linfield EH, Taday PF, Arnone DD (2013). "The use of Fournier-transform infrared spectroscopy for the quantitative determination of glucose concentration in whole blood". *Phys Med Biol*, 48: 2023–2032.
- [15] Nelson LA, McCann JC, Loepke AW, Wu J, Dor BB, Kurth CD (2006). "Development and validation of a multiwavelength spatial domain near-infrared oximeter to detect cerebral hypoxia–ischemia". *J BiomedOpt*, 11: 064022.
- [16] Helwig AM, Arnold MA, Small GW (2000). "Evaluation of Kromoscopy: resolution of glucose and urea". *Appl Opt*, 39: 4715–4720.
- [17] Dieringer JA, McFarland AD, Shah NC, Stuart DA, Whitney AV, Yonzon CR et al (2006). "Surface-enhanced Raman spectroscopy: new materials, concepts, characterization tools, and applications". *Faraday Discuss*, 132: 9–27.
- [18] Lambert JL, Morookian JM, Sirk SJ, Borchert MS (2002). "Measurement of aqueous glucose in a model anterior chamber using Raman spectroscopy". *J Raman Spectrosc*, 33: 524–529.
- [19] Cameron BD, Anumula H (2006). "Development of a real-time corneal birefringence compensated glucose sensing polarimeter". *Diabetes Technol Ther*, 8: 156–164.
- [20] Heinemann L, Krämer U, Klötzer HM, Hein M, Volz D, Hermann M et al (2000). "Non-invasive glucose measurement by monitoring of scattering coefficient during oral glucose tolerance tests". *Diabetes Technol Ther*, 2: 211–220.
- [21] So CF, Choi KS, Wong TK, Chung JW (2012). "Recent advances in noninvasive glucose monitoring". *Med. Devices Evid. Res*, 5: 45–52.
- [22] Rogers JD, Radosevich AJ, Ji Y, Backman V (2014). "Modeling light scattering in tissue as continuous random media using a versatile refractive index correlation function". *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron*, 20: 173–186.
- [23] Larin KV, Eledrisi M.S, Motamedi M, Esenaliev RO (2002). "Noninvasive blood glucose monitoring with optical coherence tomography: A pilot study in human subjects". *Diabetes Care*, 25: 2263–2267.
- [24] Fine I, Fikhte B, Shvartsman LD (2001). "Occlusion spectroscopy as a new paradigm for non-invasive blood measurements". *Proc Soc Photo Opt Instrum Eng*, 4263: 122–130.
- [25] Amir O, Weinstein D, Zilberman S, Less M, Perl-Treves D, Primack H et al (2007). "Continuous non-invasive glucose monitoring technology based on ‘occlusion spectroscopy’". *J Diabetes Sci Technol*, 1: 463–469.

- 
- [26] Spanner G, Niessner R (1996) . "Non-invasive determination of blood constituents using an array of modulated laser diodes and a photoacoustic sensor head". *Fresenius J Anal Chem*, 355: 327–328.
- [27] MacKenzie HA, Ashton HS, Shen YC, Lindberg J, Rae P, Quan KM et al (1998). "Blood glucose measurements by photoacoustics". *OSA Trends in Optics and Photonics Series*, 22: 156–159.
- [28] Reeke GN, Becker JW, Edelman GM (1975). "The covalent and threedimensional structure of concanavalin". *A. J Biol Chem*, 250: 1525–1547.
- [29] Mansouri S, Schultz JS. A (1984). "Miniature optical glucose sensor based on affinity binding". *Biotechnology*, 2: 885–890.
- [30] Rao G, Glikfeld P, Guy RH (1993). "Reverse iontophoresis: development of a non-invasive approach for glucose monitoring". *Pharm Res*, 10: 1751–1755.
- [31] Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, Jovanovic L, Garg S (2001). "The Cygnus Research Team. Clinical evaluation of the GlucoWatch Biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes". *Biosens Bioelectron*, 16: 621–629.
- [32] The Diabetes Research in Children Network Study Group (2004). "Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycaemia". *Diabetes Care*, 27: 722–726.
- [33] Kost J, Mitragotri S, Gabbay RA, Pishko M, Langer R (2000). "Transdermal monitoring of glucose and other analytes using ultrasound". *Nat Med*, 6: 347–350.
- [34] Chuang H, Taylor E, Davidson TW (2004). "Clinical evaluation of a continuous minimally invasive glucose flux sensor placed over ultrasonically permeated skin". *Diabetes Technol Ther*, 6: 21–30.
- [35] Kiistala U (1968). "Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis". *J Invest Dermatol*, 50: 129–137.
- [36] Jensen BM, Bjerring P, Christiansen JS, Orskov H (1995). "Glucose content in human skin—relationship with blood glucose levels". *Scand J Clin Lab Invest*, 55: 427–432.
- [37] Smart WH, Subramanian K (2000). "The use of silicon microfabrication technology in painless blood glucose monitoring". *Diabetes Technol Ther*, 2: 549–559.
- [38] Wang PM, Cornwell MG, Prausnitz MR (2003). "Transdemal microinfusion and extraction using hollow microneedles". Abstract 851. In *Proceedings of the 30th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Glasgow.
- [39] Pfützner A, Caduff A, Larbig M, Schrepfer T, Forst T (2004). "Impact of posture and fixation technique on impedance spectroscopy used for continuous and non-invasive glucose monitoring". *Diabetes Technol Ther*, 6: 435–441.

- [40] Cass AEG, Francis DG, Hill HAO, Aston WJ, Higgins IJ, Plotkin EV et al (1984). "Ferrocene-mediated enzyme electrode for the amperometric determination of glucose". *Anal Chem*, 56: 667–671.
- [41] Kubiak T, Wörle B, Kuhr B, Nied I, Gläsner G, Hermanns N et al (2006). "Microdialysis-based 48-h continuous glucose monitoring with GlucoDay: clinical performance and patients acceptance". *Diabetes Technol Ther*, 8: 570–575.
- [42] Bungay PM, Morrison PF, Dedrick RL (1990). "Steady-state theory for quantitative microdialysis of solutes and water in vivo and in vitro". *Life Sci*, 46: 105–119.
- [43] Meadows D, Schultz JS (1988). "Fibre-optic sensors based on fluorescence energy transfer". *Talanta*, 35: 145–150.
- [44] Rounds RM, Ibey BL, Beier HT, Pishko MV, Coté GL (2007). "Microporated PEG spheres for fluorescent analyte detection". *J Fluoresc*, 17: 57–63.
- [45] Russell RJ, Pishko MV, Gefrides CC, McShane MJ, Coté GL (1999). "A fluorescence-based glucose biosensor using concanavalin A and dextran encapsulated in a poly(ethylene glycol) hydrogel". *Anal Chem*, 71: 3126–3132.
- [46] Sierra JF, Galbam J, DeMarcos S, Castillo JR (2000). "Direct determination of glucose in serum by fluorimetry using a labelled enzyme". *Anal Chem Acta* 2000; 414: 33–41.
- [47] Feldman I, Norton GE (1980). "Effects of glucose and magnesium ion on the quenching of yeast hexokinase fluorescence by acrylamide". *Biochim Biophys Acta* 1980, 615: 132–142.
- [48] Hussain F, Pickup J, Birch DJS (2005). "Glucose sensing based on the intrinsic fluorescence of sol-gel immobilized yeast hexokinase". *Anal Biochem*, 339: 137–143.
- [49] Scognamiglio V, Staiano M, Rossi M, D'Auria S (2004). "Protein-based biosensors for diabetic patients". *J Fluoresc*, 14: 491–498.
- [50] Norma ISO 15197:2015, "Sistemas de ensayo para diagnóstico in vitro. Requisitos para los sistemas de monitorización de glucosa en sangre para autodiagnóstico en la gestión de la diabetes mellitus".
- [51] Jan S Krouwer y George S. Cembrowski (2010). "A Review of Standards and Statistics Used to Describe Blood Glucose Monitor Performance". *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol 4, Issue 1.
- [52] Maryamsadat Shokrehodaei y Stella Quinones (2020). "Review of Non-Invasive Glucose Sensing Techniques: Optical, Electrical and Breath Acetone". *Sensors* 2020, 20(5), 1251. DOI: <https://doi.org/10.3390/s20051251>.

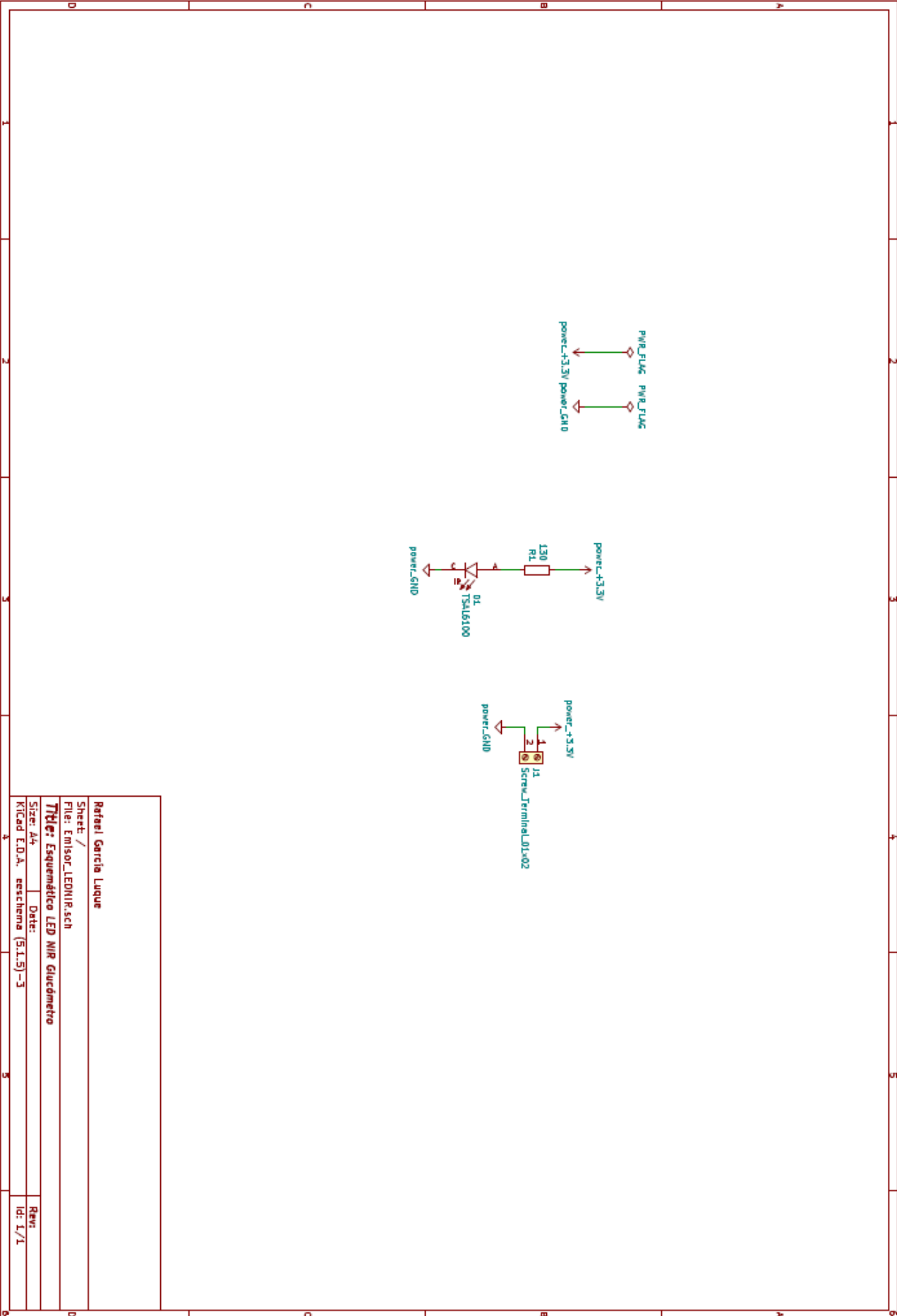
# Lista de Acrónimos y Abreviaturas

**ADP:** Difosfato de adenosina.  
**ATP:** Trifosfato de adenosina.  
**BLE:** Bluetooth Low Energy.  
**ConA:** Concanavalina A.  
**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>:** Glucosa.  
**dl:** decilitros.  
**F:** Faradios.  
**GO<sub>x</sub>:** Glucosa oxidasa.  
**GluT:** Transportador de glucosa.  
**GluT4:** Transportador de glucosa tipo 4.  
**Hg:** Mercurio.  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de hidrógeno.  
**Hz:** Herzios.  
**ISF:** Líquido intersticial.  
**ISO:** International Organization for Standardization.  
**KCl:** Cloruro de Potasio.  
**KΩ:** Kiloohmios.  
**LED:** Light-emitting diode.  
**NaCl:** Cloruro de Sodio.  
**NADH:** Nicotinamida adenina dinucleótido.  
**NADH<sub>2</sub>:** Nicotinamida adenina dinucleótido (reducida).  
**NIR** Región espectral del Infrarrojo cercano.  
**MIR** Región espectral del Infrarrojo medio.  
**μm:** micrómetro.  
**mg:** miligramo.  
**ml:** mililitros.  
**mmol:** milimol.  
**mOsmol:** miliosmol.  
**mW:** milivatios.  
**nm:** nanómetro.  
**pH:** potencial Hidrógeno.  
**PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>:** Anión fosfato.  
**PPG:** Fotopleletismografía.  
**V:** voltio.

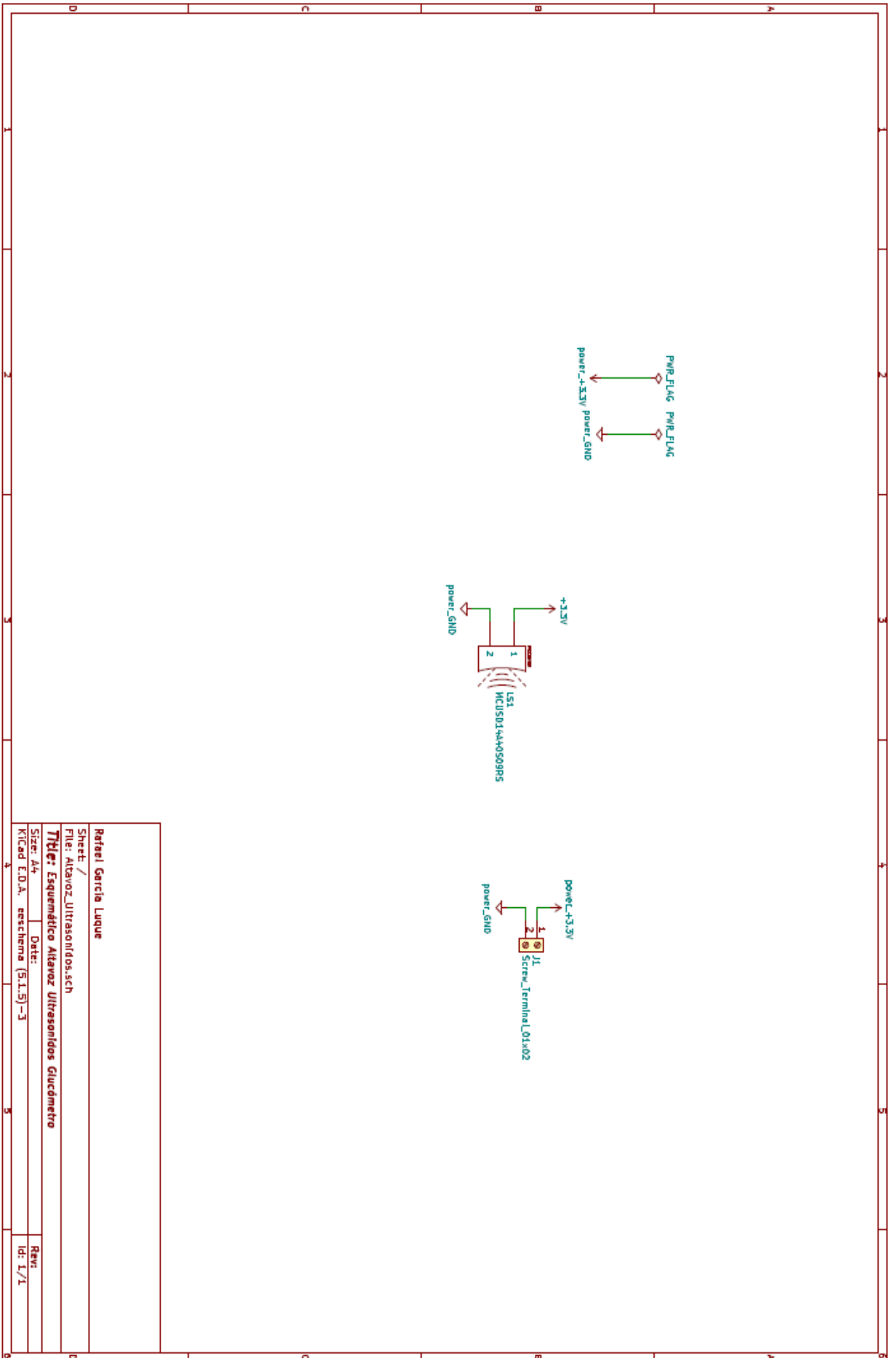


# Anexo I: Esquemáticos PCB

En este anexo se recogen los esquemáticos que conforman las placas de los circuitos impresos.



Rafael Garcia Luque	
Sheet: /	
File: Emisor_LEDNIR.sch	
<b>Title: Esquema LED NIR Glucometro</b>	
Size: A4	Date:
KiCad E.D.A. eschema (5.1.5)-3	
	Rev:
	Id: 1/1

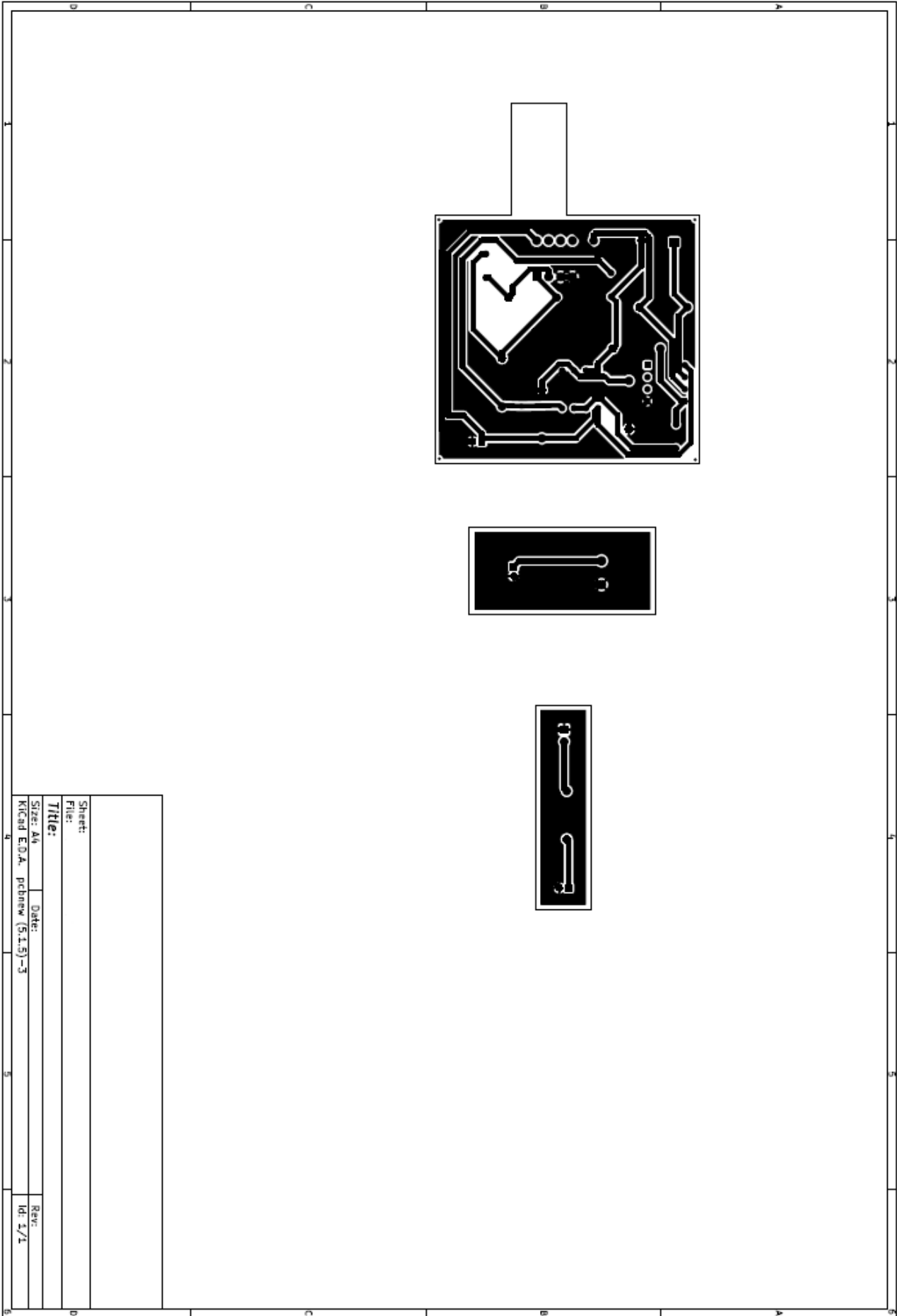


<b>Rafael Garcia Luque</b>	
Sheet: /	
File: Altavoz_Ultrasonidos.sch	
<b>Title: Esquemático Altavoz Ultrasonidos Gluómetro</b>	
Size: A4	Date:
Kicad E.O.A. - mecánica (S.I.S)-3	
	Rev:
	Id: 1/1

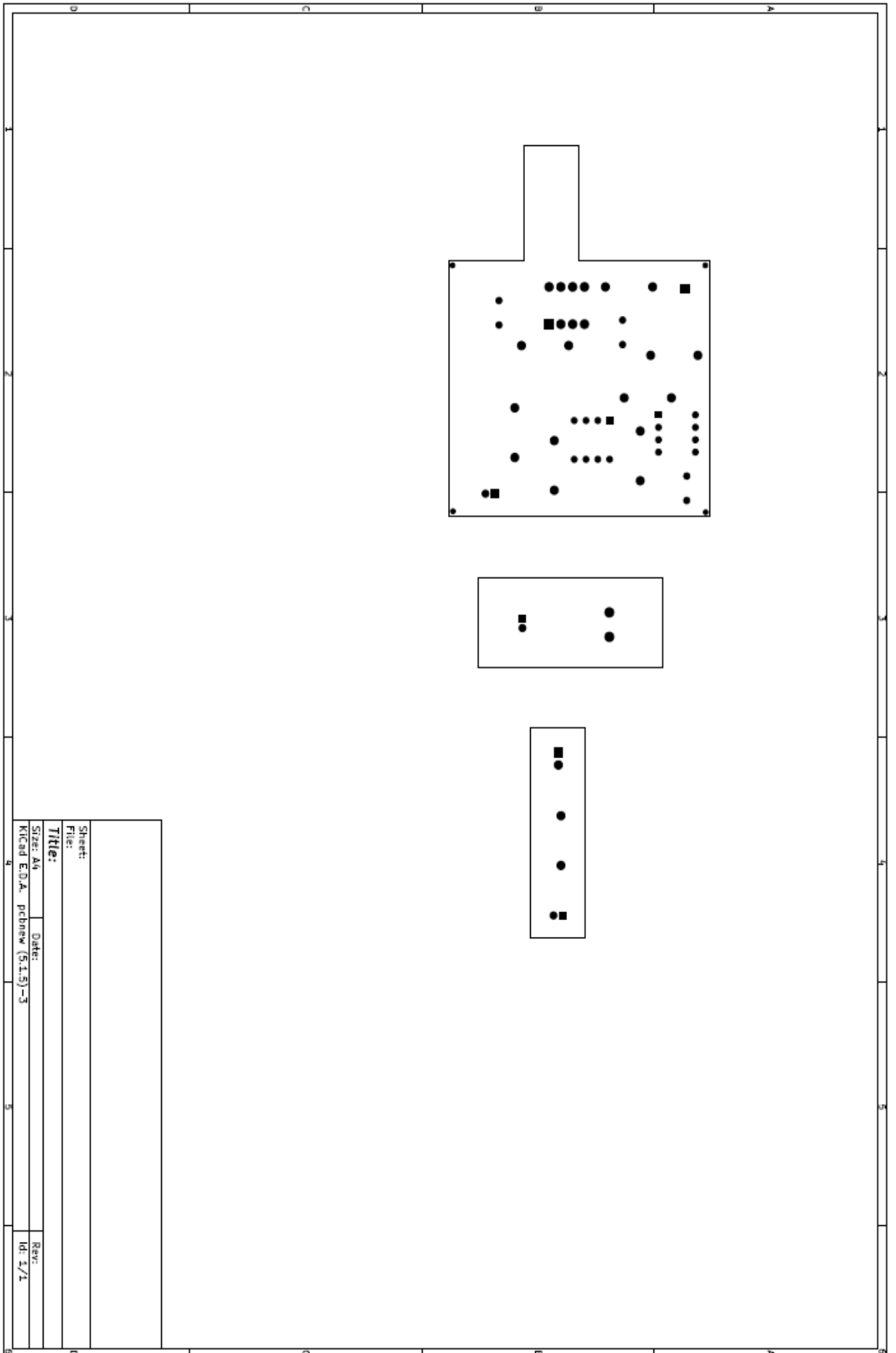


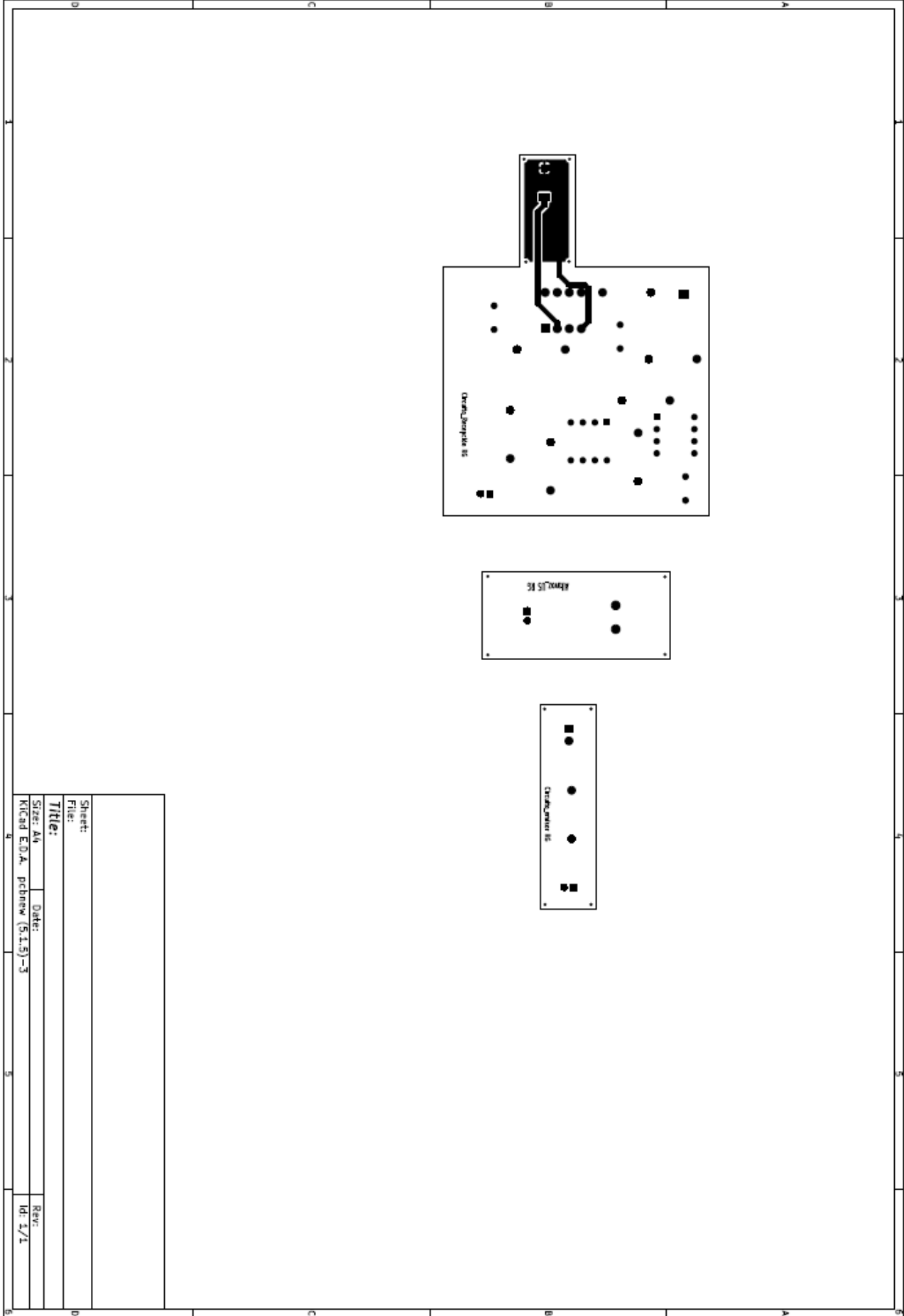
# Anexo II: Archivos Gerber para fabricación de placas

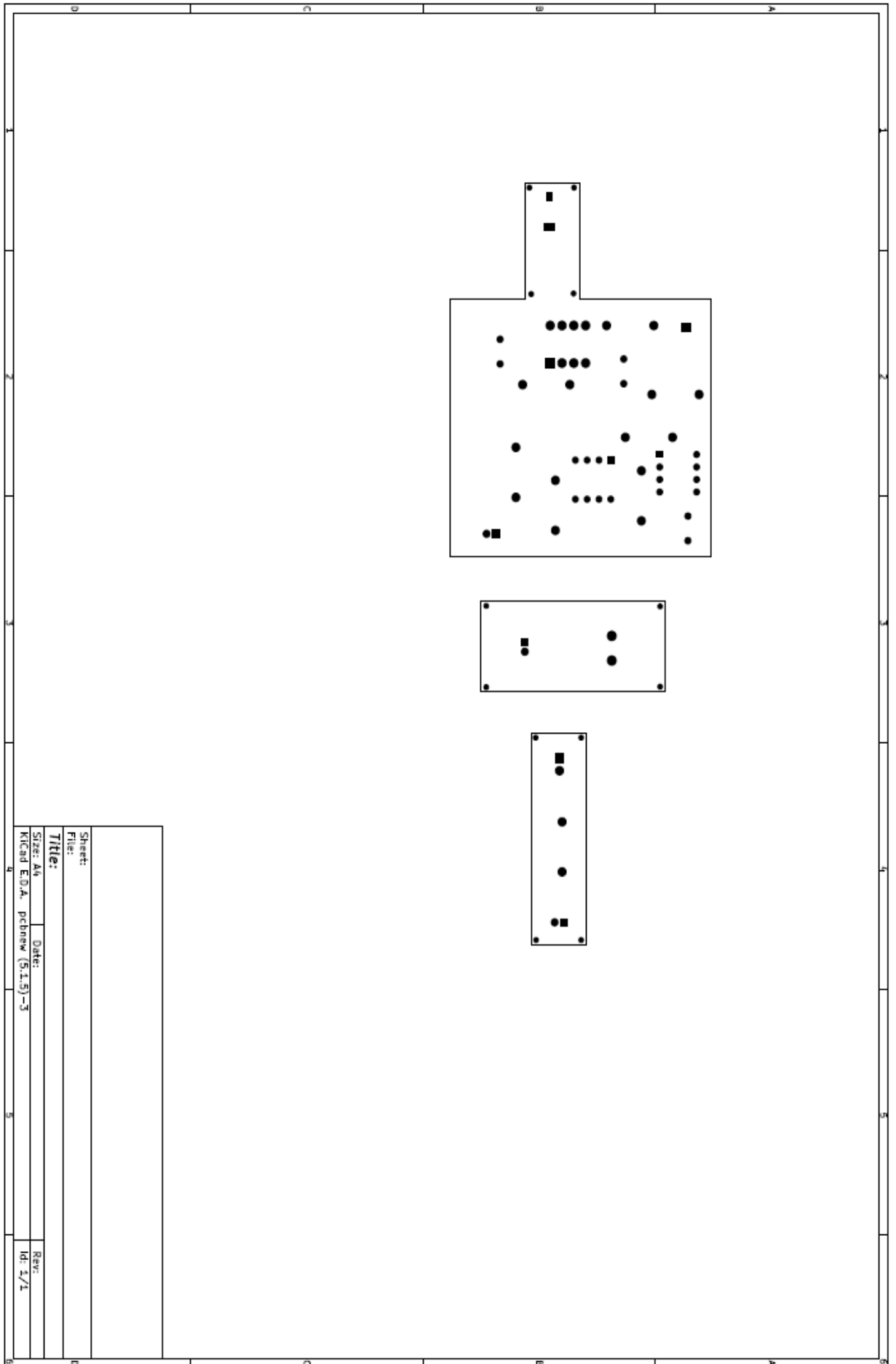
Los archivos gerber utilizados para la fabricación de las placas de circuito impreso son los que se recogen a continuación.



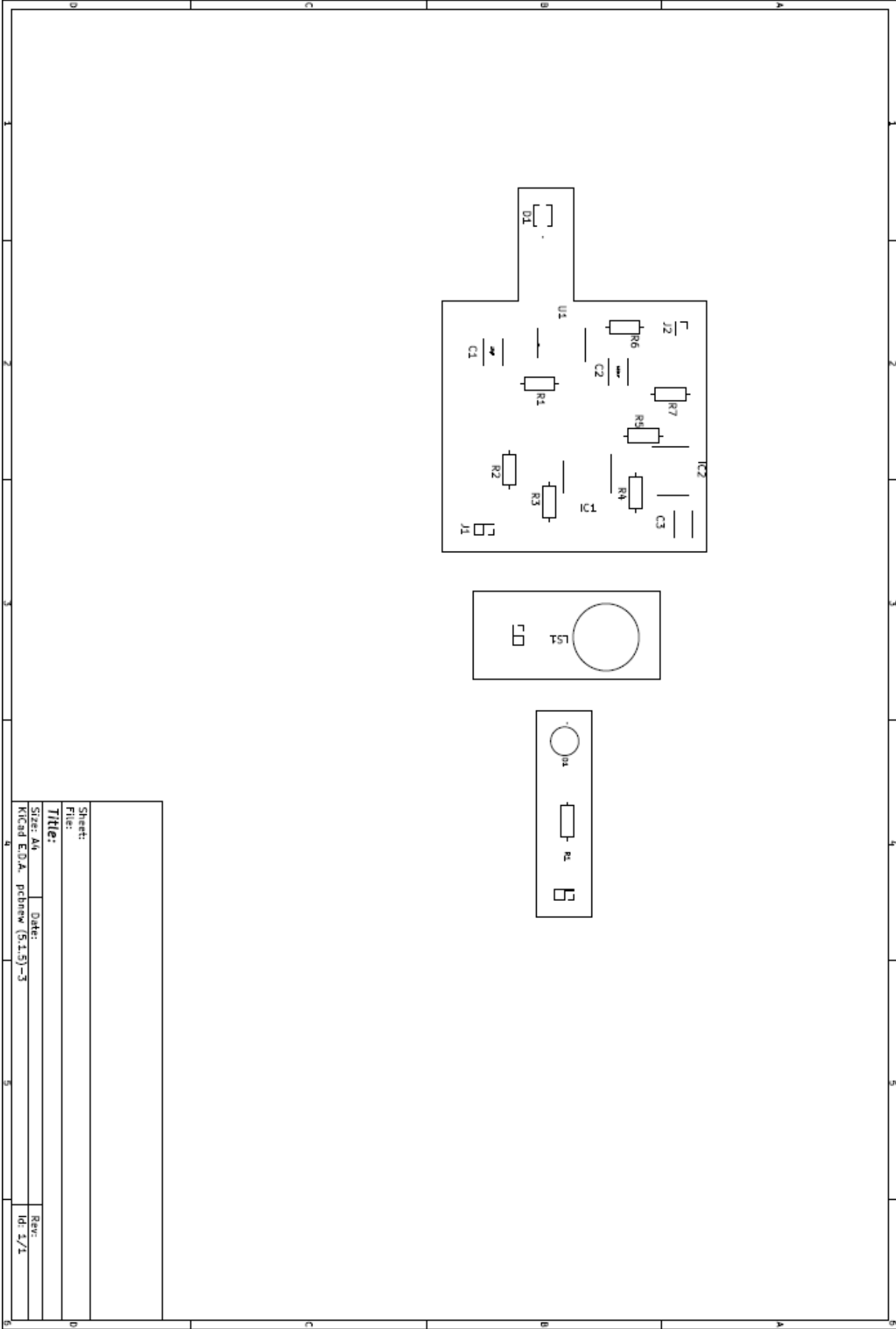
Sheet:	
File:	
Title:	
Size: A4	Date:
Kicad E.O.A. pcbnew (5.1.5)-3	
	Rev:
	Id: 1/1







Sheet:	
File:	
Title:	
Size: A4	Date:
KICAD E.O.A. pcbnew (5.1.5)-3	
	Rev:
	Id: 2/1



Sheet:	
File:	
Title:	
Size: A4	Date:
KiCad E.D.A. pcbnew (5.1.5)-3	
	Rev:
	Id: 1/1

# Anexo III: Código para cálculo de la glucosa

```
#include <ArduinoBLE.h>

#define ultrasoundPin 3 //D3 Ultrasonido
#define LEDpin 2 //D2 LED NIR
#define glucoseSensor A0 //A0 Salida Sensor glucómetro

BLEService glucoseService("19B10010-E8F2-537E-4F6C-D104768A1214"); // crear servicio

// crear características del sensor y permitir a los dispositivos remotos recibir notificaciones
BLEByteCharacteristic glucoseCharacteristic("19B10012-E8F2-537E-4F6C-D104768A1214", BLERead | BLENotify);

//Definir variables globales
int periodo = 4; // periodo del temporizador encendido y apagado
int contadorNIR = 0; //generar la onda cuadrada del IR
int contadorSensor = 0; //leer salida del sensor
int diferenciaMaxMin = 0; //salida sensor
int lecturaMaxima = 0; //valor máximo
int lecturaMinima = 1023; //valor mínimo
int lecturaSensor; // valor que lee a la salida del sensor
int stateLEDNIR = 0; //0 estado apagado, 1 estado encendido
unsigned long tiempoAnterior = 0; //guarda tiempo de referencia para comparar

void setup()
{
  // Configurar puerto de salida
  Serial.begin(9600);
  while (!Serial);

  // Definir altavoz, fotodiodo, LED NIR
  pinMode(ultrasoundPin, OUTPUT);
  pinMode(LEDpin, OUTPUT);
  pinMode(glucoseSensor, INPUT);

  // Empezar inicialización
```

```
if (!BLE.begin()) {
  Serial.println("starting BLE failed!");

  while (1);
}
// Establecer nombre local de los anuncios periféricos
BLE.setLocalName("glucoseSensor");
// Establecer el UUID para el servicio
BLE.setAdvertisedService(glucoseService);

// Añadir características al servicio
glucoseService.addCharacteristic(glucoseCharacteristic);

// Añadir el servicio
BLE.addService(glucoseService);

glucoseCharacteristic.writeValue(0);

// Empezar a anunciarse
BLE.advertise();

Serial.println("Bluetooth device active, waiting for connections...");
}

void loop() {
  tiempoAnterior=millis(); //guarda el tiempo actual como referencia
  // Elección para eventos BLE
  BLE.poll();
  while(millis()-tiempoAnterior<=periodo)
  {
    digitalWrite (ultrasoundPin, LOW);
    delayMicroseconds (12.5);
    digitalWrite (ultrasoundPin, HIGH);
    delayMicroseconds (12.5);
    if(millis()-tiempoAnterior==2)
    {
      digitalWrite(ultrasoundPin, LOW);
    }
  }
  //Almacenar los valores de la salida del sensor
  lecturaSensor = analogRead(A0);
  //Si los valores de la salida son mayores que la lectura máxima, estos valores son
  ahora los máximos
  if (lecturaSensor>lecturaMaxima)
  {
    lecturaMaxima=lecturaSensor;
  }
  //Si los valores de la salida son menores que la lectura mínima, estos valores son
  ahora los mínimos
```

```

if (lecturaSensor<lecturaMinima)
{
  lecturaMinima=lecturaSensor;
}
// Cada vez que se ejecuta el loop aumenta el contador del LED NIR en 1
contadorNIR=contadorNIR+1;
// 125 veces*4ms=500ms encendido y 500 ms apagado
if (contadorNIR == 125)
{
  contadorNIR = 0;
  if (stateLEDNIR == 0)
  {
    digitalWrite(LEDpin, HIGH);
    stateLEDNIR = 1;
  }
}
else
{
  digitalWrite(LEDpin, LOW);
  stateLEDNIR = 0;
  contadorSensor=contadorSensor+1;
  //cada 3 segundos se calcula la diferencia entre valores máximo y mínimo
  if (contadorSensor == 3)
  {
    contadorSensor = 0;
    diferenciaMaxMin = lecturaMaxima-lecturaMinima;
    lecturaMaxima=0;
    lecturaMinima=1023;
    float voltaje = (diferenciaMaxMin*3.3)/1023;
    Serial.print("Nivel de glucosa: ");
    Serial.print(diferenciaMaxMin);
    Serial.print(" mg/dl");
    Serial.print(" Voltaje: ");
    Serial.println(voltaje);

    // ha cambiado el valor desde la ultima vez que fue leído
    boolean glucoseChanged = (glucoseCharacteristic.value() != diferenciaMaxMin);

    if (glucoseChanged)
    {
      // valor de glucosa cambiado, características actualizadas
      glucoseCharacteristic.writeValue(diferenciaMaxMin);
    }
  }
}
}
}
}

```



# Anexo IV: Presupuesto

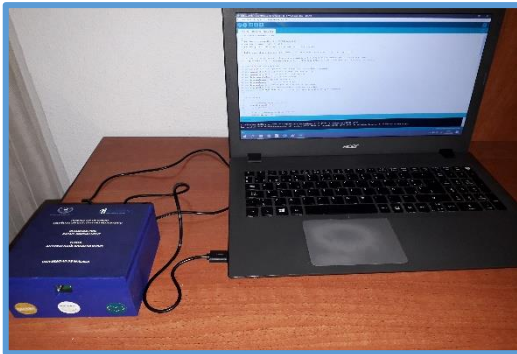
El coste material total de este glucómetro asciende a 134,61 euros tal y como se muestra en la siguiente tabla.

Ud.	Concepto	Cantidad	Precio(€)	Importe(€)
ud.	Emisor Infrarrojo 940 nm TSAL6100	5	Mínimo 5+	0.36 €
ud.	Condensador 0.1 $\mu$ F SR215C104JAR	2	1.47 €	2.94 €
ud.	Condensador 10 $\mu$ F RCER71H106MWK1H03B	2	2.71 €	5.42 €
ud.	Amplificador Operacional LM1458N	2	0.77 €	1.55 €
ud.	Amplificador Operacional RC455IP.	5	Mínimo 10+	0.27 €
ud.	Transceptor 40 kHz MCUSD14A40S09RS	2	6.03 €	12.06 €
ud.	Resistencia 130 $\Omega$	4	0.10 €	0.40 €
ud.	Resistencia 100 k $\Omega$ MCMF0W4DF1003A50	10	Mínimo 10+	0.11 €
ud.	Resistencia 330 k $\Omega$ MRS25000C3303FCT00	10	Mínimo 10+	0.06 €
ud.	Resistencia 10 k $\Omega$ MCMF0W4DF1002A50	10	Mínimo 10+	0.11 €
ud.	Resistencia 1 k $\Omega$ MCMF0W4DF1001A50	10	Mínimo 10+	0.11 €
ud.	Fotodiodo 950 nm BP104FS-Z	5	Mínimo 5+	0.90 €

ud.	Resistencia 25 k $\Omega$ MCMF0W4DF8251A50	10	Mínimo 10+	0.05 €
ud.	Condensador 15 pF	2	0.46 €	0.92 €
ud.	Kit puentes/prueba placa sin soldadura	1	16.25 €	16.25 €
ud.	Arduino Nano 33 BLE with Headers [ABX00034]	1	30.70 €	30.70 €
dm <sup>2</sup>	Placas circuito impreso PCB	6	9.90 €	62.40 €
<b>Precio Total</b>				<b>134.61 €</b>

# Anexo V: Manual de Usuario

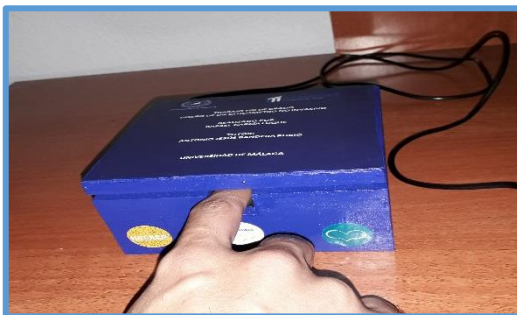
## 1. Conexión con un ordenador



Conecta el dispositivo de medición de glucosa en sangre a un equipo que disponga del software Arduino IDE, a través de una conexión USB. Posteriormente debe cargar en este el código que permitirá el correcto funcionamiento del sistema de medición

El siguiente paso será acceder a Herramientas > Monitor Serie. Con ello se podrá observar la monitorización del nivel del glucosa.

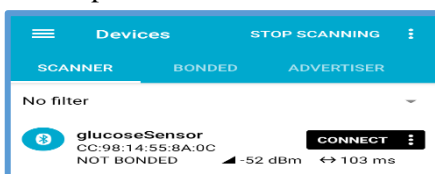
## 2. Colocación del dedo



Introduzca el dedo en el interior del glucómetro no invasivo, de tal manera que exista un leve contacto entre el sensor de emisión y el sensor de recepción. En este último la presión ejercida debe ser mínima ya que puede ocasionar medidas erróneas.

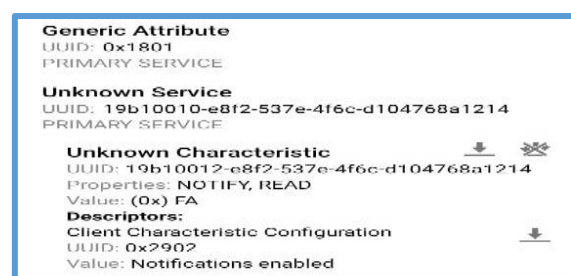
## 3. Conexión Bluetooth

Descarga la aplicación nRF Connect de Nordic Semiconductor. A continuación, acceda a ella en su dispositivo móvil y si aparece el Bluetooth desactivado, actívelo. Después debe pulsar en "Scan" para establecer una conexión BLE con el glucómetro.



El dispositivo aparecerá con el nombre de "glucoseSensor". Al acceder a él se mostrará los atributos y las características del servicio.

Pulsa en "Unknown Service" para poder ver las distintas características que se han establecido. Solo se ha establecido una que sirve para leer y notificar en tiempo real las mediciones continuas realizadas por el prototipo. En "Value" se recoge el valor de cada medición en notación hexadecimal.







UNIVERSIDAD DE MÁLAGA | [uma.es](http://uma.es)

E.T.S de Ingeniería Informática  
Bulevar Louis Pasteur, 35  
Campus de Teatinos  
29071 Málaga

E.T.S. DE INGENIERÍA INFORMÁTICA