



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

FACULTAD DE INGENIERIA MECANICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA MECÁNICA

**“SISTEMA TRANSDÉRMICO DE MEDICIÓN DE GLUCOSA,
MEDIANTE ESPECTROSCOPIA CERCANA AL INFRARROJO”**

TESIS

Que para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA MECÁNICA

PRESENTA

ING. HILDA AGUILAR RODRÍGUEZ

ASESORES

M.C. MIGUEL VILLAGÓMEZ GALINDO

Dra. GEORGINA CARBAJAL DE LA TORRE

MORELIA, MICH. NOVIEMBRE DEL 2016





*Nuestras virtudes y nuestros defectos son inseparables, como la fuerza
y la materia. Cuando se separan, el hombre no existe.*

Nikola Tesla

*Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la
energía atómica: la voluntad.*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular a la Facultad de Ingeniería Mecánica por darme la oportunidad de pertenecer al Posgrado de Ingeniería Mecánica, así mismo quiero agradecer a los diferentes docentes que me brindaron sus conocimientos.

De igual forma quiero agradecer a CONACYT por el apoyo económico durante la maestría y la estancia en Queen's University.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi asesor de esta tesis de maestría, Dr. Miguel Villagómez Galindo, por la dedicación y apoyo que me otorgó para el desarrollo de este trabajo, por la aportación de sugerencias e ideas y la dirección que ha facilitado a las mismas. Gracias por la confianza ofrecida que me brindó desde el primer día que platicamos. Gracias por impulsarme a crecer y luchar por nuevas metas.

Así mismo, a mi co-asora Georgina Carbajal de la Torre y al Dr. Marco A. Espinosa Medina por sus ideas, apoyo y orientación que me brindaron, gracias por guiarme a adquirir nuevas experiencias y conocimientos en la ciencia.

Gracias al Dr. Carlos Escobedo por recibirme tan cálidamente en Queen's University, (la cual agradezco me haya aceptado) y aportar material al proyecto, por facilitarme el equipo y darme confianza plena en el uso de tal.

A mis sinodales Luis Ernesto Ceja Martínez y Christian David Schindler gracias por su apoyo y consejos en pro de esta tesis.

Gracias a Alan Jiménez Ramírez por su motivación de incursionar en otras áreas, por su guía y apoyo incondicional en seguir con mis deseos de aprender y crecer en la ciencia. Por sus palabras y por su amistad.

Agradezco, a mis compañeros y sobre todo a mis amigos de la Maestría, por su apoyo personal y humano que me brindaron durante el tiempo de mi estancia con ellos, como también su compañía durante esos días de arduo trabajo.

A mis amigos en Canadá que me enseñaron que debo de ir más allá, que las distancias nosotros las ponemos, y que debo conocer lo que hay más allá y reconocer lo que ya hay. Que existen más lugares que explorar y muchas experiencias que vivir, que los prejuicios siempre existirán, pero la integridad de una persona vale más.

Gracias a mi familia y amigos por su mucha paciencia, y aguante, gracias por tratar de entenderme y gracias por su apoyo para alcanzar mis metas.

Gracias a Adolfo por acompañarme y apoyarme en esta etapa, por tus consejos y siempre estar conmigo en las buenas y en las malas e impulsar a conseguir más. A mi hermano Paco por escucharme, y ayudarme a afrontar mis miedos a lo desconocido, por sus consejos y por siempre decirme “hazlo”. A mi madre por darme ese ejemplo de guerrera y ganas de vivir, por enseñarme que si quiero algo debo de luchar por todas las maneras posibles, por mostrarme que la mejor herramienta es el conocimiento, y por enseñarme que su mejor herencia es la educación. Gracias por enseñarme que nada es imposible.

A todos, gracias totales.

DEDICATORIA

A Dios, que me ha acompañado a cada paso que doy, por brindarme fortaleza, y perseverancia para continuar y afrontar los desafíos. Por poner en mi camino a todas esas personas que han sido mi soporte y compañía siempre.

A mi madre y mentores que influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida, a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas páginas de mi tesis.

A mi familia, por apoyarme siempre y estar conmigo. No hay palabras para demostrarles lo agradecida que me encuentro por tanto cariño.

A mis sobrinos y las nuevas generaciones por venir, para que vean un ejemplo en mí. Y encuentren esta tesis una herramienta más del conocimiento.

A esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, les dedico a ustedes.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos.....	iii
Dedicatoria.....	v
Índice General.....	vi
Índice de figuras	ix
Índice de Tablas.....	xi
Glosario	xii
Resumen	xxv
Abstract.....	xxvi
Capítulo 1.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANTECEDENTES.....	2
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	12
1.3.1. Objetivo General.....	12
1.3.2. Objetivos Particulares.....	13
1.4. HIPÓTESIS.....	13
1.5. JUSTIFICACIÓN.....	13
1.6. METODOLOGÍA	14
MARCO TEÓRICO REFERENCIAL Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA.....	18
2.1. Marco teórico	18
2.2. Métodos de Medición de Glucosa No Invasivos.....	19
2.2.1. Cromoscopia.....	20
2.2.2. Ultrasonido.....	20
2.2.3. Método de Microondas.....	21
2.2.4. Polarimetría.....	21
2.2.5. Tomografía de Coherencia Óptica (TCO).....	22

2.2.6 Espectroscopia fotoacustica.....	23
2.2.7. Método por Electroodos.....	24
2.2.8. Espectroscopia Raman.....	25
2.2.9. Espectroscopia de Absorción.....	26
2.2.10. Método de Espectroscopia por Infrarrojo.....	26
2.2.10.1. Espectroscopia MIR.....	27
2.2.10.2. Espectroscopia NIR.....	27
2.3. Comparación de Métodos No Invasivos.	34
Capítulo 3.....	38
ANÁLISIS DE DAÑO POR TENSIÓN EN EL LÓBULO DE LA OREJA POR UN CLIP LOBULAR.	38
3.1. Descripción del Método	40
3.1.1. Resultados.....	42
3.1.2. Discusión.....	43
3.2. Análisis de esfuerzos inducidos en el lóbulo de la oreja por un sensor tipo clip mediante elemento finito.....	44
3.2.1. Descripción del Método.....	44
3.2.2. Resultados.....	45
3.2.3. Discusión.....	46
Capítulo 4.....	47
DISEÑO MECÁNICO DEL PROTOTIPO EXPERIMENTAL.....	47
4.1. Descripción del Método.	49
4.1.1. Resultados.....	56
4.1.2. Discusión.....	62
4.2. Resultado.....	63
Capítulo 5.....	64
Conclusiones y Recomendaciones	64

5.1. Conclusiones	64
5.2. Recomendaciones.....	65
5.3. Acciones de difusión derivados de la presente tesis	65
Anexo A.....	67
Datasheet del led 1550e, ultra bright nir led	67
Anexo B	69
Datasheet del fotodiodo fdg03.	69
Anexo C	72
Material Safety data sheet	72
Capítulo 6.....	77
Bibliografía.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Interacciones entre la radiación y la piel[1].....	9
Figura 1.2 Metodología propuesta a seguir para el diseño del prototipo, de forma general...	15
Figura 1.3 Metodología propuesta de la adquisición y procesamiento de señal.....	16
Figura 1.4 Metodología propuesta del procesamiento de señal.....	17
Figura 1.5 Anatomía del pabellón de la oreja.....	39
Figura 1.6 Sistema de Clip Lobular mallado por elemento finito mediante COMSOL.....	41
Figura 1.7 Superficie: Tensión de Von Mises (kPa) para: a) R1 = 7 mm, b) r2 = 7.849 mm, c) R3 = 9 mm.....	42
Figura 1.8 Curvas de esfuerzos de Von Mises a lo largo de la arco de longitud del lóbulo de la oreja.....	43
Figura 3.5 A la izquierda, a) Imagen médica de una oreja, con topología virtual. A la derecha, b) Resultado del mallado tipo esfera en el lóbulo.....	45
Figura 1.9 Resultados obtenidos de a) Deformación direccional, b) Deformación equivalente, c) Esfuerzo equivalente de Von Mises.....	45
Figura 4.1 Diseño de carcasa para oreja izquierda en Solidworks.	4949
Figura 4.2 Prototipo de carcasa en Solidworks para LED IR 1550E y fotodiodo FDG03.	5050
Figura 4.3 Probeta para ensayo de flexión según la ASTM D790 en Solidworks.	5151
Figura 4.4 Ensayo de flexión en el laboratorio del departamento de Ingeniería Química de Queen's University.	5151
Figura 4.5 Ensayo de resistencia al impacto en el laboratorio del departamento de Ingeniería Química de Queen's University.	5252
Figura 4.6 Probeta para ensayo de resistencia al impacto según la ASTM D256 en Solidworks.....	53
Figura 4.7 Probeta para ensayo de tracción según la norma ASTM D638 en Solidworks. .	54
Figura 4.8 Curva de esfuerzo a la tracción con respecto al esfuerzo.....	55

Figura 1.9 Lado izquierdo, contacto rígido con 4 caras, en contacto: puente-tapa. Lado derecho, contacto rígido con 5 caras, en contacto: caja-puente.....	57
Figura 1.10 Contacto con ajuste por contracción, de superficie a superficie a 2 caras.....	57
Figura 1.11 Lado izquierdo: Contacto rígido en puente con tapa del Led, por 3 caras. Lado derecho: Contacto rígido en puente con caja del led, por 4 caras.....	58
Figura 1.12 Lado izquierdo tenemos la unión rígida del soporte-tapa. En el centro, unión rígida del soporte-caja. Lado derecho: Contacto con ajuste por contracción, superficie-superficie a 2 caras.....	58
Figura 1.103 Lado Izquierdo: sujeción fija en la base del puente. Lado derecho: cargas.....	59
Figura 1.14 Mallado en la carcasa del prototipo.....	60
Figura 1.15 Análisis de desplazamiento en Solidworks.....	61
Figura 1.16 Resultado del análisis de deformaciones unitarias.....	61
Figura 1.17 Análisis de tensión de von Mises.....	62
Figure 4.18 Del lado izquierdo se tienen las 6 piezas impresas del prototipo, mientras que del lado derecho tenemos el ensamble de dichas piezas.....	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Métodos de medición de glucosa no invasivos.....	35
Tabla 3.1 Propiedades mecánicas de oreja y lóbulo de la oreja, modificada de Beatty[100]..	40
Tabla 4.1 Características de un fotodiodo emisor, de longitud de onda de 1550 nm.....	47
Tabla 4.2 Características particulares de microprocesadores Arduinos.....	48
Tabla 4.3 Resultados del ensayo de flexión.....	52
Tabla 4.4 Prueba de Impacto Izod con Muesca (ASTM D256).....	53
Tabla 4.5 Análisis de esfuerzo a la tracción con respecto a la extensión (ASTM D638)...	56
Tabla 4.6 Detalles del mallado.....	60

GLOSARIO

A

Ácido láctico: Líquido incoloro y viscoso que se obtiene por fermentación de azúcares, especialmente de los de la leche.

ADC (convertidor analógico-digital): Consiste en la transcripción de señales analógicas en señales digitales, con el propósito de facilitar su procesamiento (codificación, compresión, etcétera) y hacer la señal resultante (digital) más inmune al ruido y otras interferencias a las que son más sensibles las señales analógicas.

Alifáticos: Dicho de una molécula orgánica: Que tiene estructura de cadena abierta.

Amina: Sustancia derivada del amoniaco por sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno por radicales alifáticos o aromáticos.

Amino: Radical monovalente formado por un átomo de nitrógeno y dos de hidrógeno, que constituye el grupo funcional de las aminas y sus derivados.

Aminoácido: Sustancia química orgánica en cuya composición molecular entra un grupo amino y otro carboxilo. Veinte aminoácidos son los componentes de las proteínas.

Analito: Componente (elemento, compuesto o ion) de interés analítico de una muestra.

Apoproteína: Macromolécula que se sintetiza a gran velocidad en el ser humano y otras especies que han perdido su capacidad de producción de ascorbato endógeno.

Aromáticos: Dicho de una molécula: Que tiene estructura cerrada no saturada

Artroscopia: Exploración de las cavidades articulares mediante un artroscopio.

Artroscopio: Endoscopio especial que se utiliza para explorar las cavidades articulares.

B

Basal: Dicho del nivel de actividad de una función orgánica: Que es el que tiene durante el reposo y el ayuno.

Biliar: Pertenciente o relativo a la bilis.

Bilis: Secreción amarillenta que produce el hígado de los vertebrados, importante en el proceso de la digestión.

Bilirrubina: Pigmento biliar de color amarillo.

Biosensor: Dispositivo que utiliza materiales de origen biológico para detectar y cuantificar una sustancia.

Birrefringencia: Cualidad de birrefringente.

Birrefringente: Que produce doble refracción de un rayo luminoso.

C

Cavidad resonante: Resonador electromagnético, un dispositivo formado por un cierto espacio limitado por superficies dieléctricas, que emplea la resonancia para seleccionar determinadas frecuencias del conjunto de ondas electromagnéticas que lo atraviesan.

Carboxilo: Grupo funcional de los ácidos orgánicos, formado por un átomo de carbono unido a uno de oxígeno y a un grupo hidroxilo.

Centrifugar: Aprovechar la fuerza centrífuga para secar ciertas sustancias o para separar los componentes de una masa o mezcla según sus distintas densidades.

Ceramida: Familia de lípidos, se compone de un ácido graso unido mediante un enlace amida a una esfingosina, un alcohol insaturado de 18 carbonos. Es la molécula base de los esfingolípidos, muy abundantes en la bicapa lipídica de las membranas celulares.

Citocromo: Proteína coloreada que contiene hierro y participa en la fotosíntesis y en los procesos de respiración celular.

Citoplasma: Región celular comprendida entre la membrana plasmática y el núcleo, con los órganos celulares que contiene.

CMOS (semiconductor complementario de óxido metálico): Es una de las familias lógicas empleadas en la fabricación de circuitos integrados. Se caracteriza en el uso conjunto de transistores de tipo pMOS y tipo nMOS configurados de forma tal que, en estado de reposo, el consumo de energía es únicamente el debido a las corrientes parásitas, colocado en la placa base.

Concha cava: Porción inferior de la concha de la oreja, inferior a la cruz del hélix.

Concha cymba: Porción superior de la concha de la oreja a la cruz del hélix.

Corneocito: Célula desprovista de núcleo, biológicamente muerta, que caracteriza al estado de diferenciación terminal de los queratinocitos.

Coroides: Membrana delgada, de color pardo más o menos oscuro, situada entre la esclerótica y la retina de los ojos de los vertebrados. Tiene una abertura posterior que da paso al nervio óptico, y otra más grande, en su parte anterior, cuyos bordes se continúan con unos repliegues que rodean la cara interna del iris.

Corriente: Flujo de cargas eléctricas a través de un conductor.

Covalente: Dicho de un enlace, que se produce entre átomos, iguales o diferentes, que comparten pares de electrones.

Cromóforos: Dicho de un agrupamiento químico: Que causa la coloración de una sustancia.

Cromoscopia: Estudio del color de un líquido orgánico (orina, líquido cefalorraquídeo, etc.), color que puede ser modificado por una circunstancia patológica o por la eliminación de un colorante introducido en el organismo.

Crónica: Dicho de una enfermedad: larga.

D

Dermis: Capa conjuntiva que forma parte de la piel de los vertebrados, más gruesa que la epidermis y situada debajo de esta.

Diabetes: Enfermedad metabólica caracterizada por eliminación excesiva de orina, adelgazamiento, sed intensa y otros trastornos generales.

Diabetes Mellitus: Enfermedad metabólica producida por una secreción deficiente de insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre.

Dieléctrico: Dicho de un material: Que es mal conductor de la electricidad.

Dispersión: Descomposición de una radiación en sus diferentes longitudes de onda por la acción del medio de propagación.

E

Electrodo: Extremo de un conductor en contacto con un medio, al que transmite o del que recibe una corriente eléctrica.

Endógeno: Que se origina o nace en el interior, como la célula que se forma dentro de otra.

Enfermedad autoinmune: Enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca partes del cuerpo, en vez de protegerlas.

Enzima: Proteína que cataliza específicamente una reacción bioquímica del metabolismo.

Esclerótico: Membrana dura, opaca, de color blanquecino, que cubre casi por completo el ojo de los vertebrados y cefalópodos decápodos, dejando solo dos aberturas, una posterior, pequeña, que da paso al nervio óptico, y otra anterior, más grande, en la que está engastada la córnea.

Esfingolípidos: Lípidos complejos que derivan del aminoalcohol insaturado de 18 carbonos esfingosina.

Esfingosina: Aminoalcohol formado por 18 carbonos, que forman una cadena hidrocarbonada insaturada.

Espectro: Distribución de la intensidad de una radiación en función de una magnitud característica, como la longitud de onda, la energía o la temperatura.

Espectro de absorción: Espectro luminoso que presenta líneas negras causadas por la absorción de la radiación correspondiente.

Espectro luminoso: Banda matizada de los colores del arco iris, que resulta de la descomposición de la luz blanca cuando atraviesa un prisma u otro cuerpo refractor.

Espectro visible: Parte de la radiación electromagnética perceptible para el ojo humano, comprendida entre 400 y 700 nm de longitud de onda.

Espectrofotometría: Procedimiento analítico para medir la cantidad de luz absorbida por una sustancia con respecto a una longitud de onda determinada.

Espectrofotómetro: Aparato de medición utilizado en espectrofotometría.

Espectroscopia: Rama de la física que estudia los espectros.

Espectroscopia de impedancia: Mide las propiedades dieléctricas de un medio como función de la frecuencia. A veces llamada espectroscopia dieléctrica.

Estereoisómero: Isómero que tiene la misma fórmula molecular y cuadrícula, también la misma secuencia de átomos enlazados, con los mismos enlaces entre sus átomos, pero difieren en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio.

Eucarionte: Dicho de una célula, que tiene el ácido desoxirribonucleico en un núcleo diferenciado, envuelto por una membrana.

F

Falange: Cada uno de los huesos de los dedos, que se distinguen con los adjetivos ordinales primera, segunda y tercera, comenzando a contar desde el metacarpo o el metatarso.

Fluido intersticial: Líquido contenido en el intersticio, o espacio entre las células.

Fosa triangular: Depresión triangular entre las dos cruces del antihélix.

Fotodiodo: Diodo semiconductor cuya corriente varía con la luz que lo ilumina.

Fotón: Cada una de las partículas que, según la física cuántica, constituyen la luz y, en general, la radiación electromagnética.

Fotosensor o fotodetector: Es un sensor que genera una señal eléctrica dependiente de la luz u otra radiación electromagnética que recibe.

G

GHz: El gigahercio (GHz) es un múltiplo de la unidad de medida de frecuencia hercio (Hz) y equivale a 10^9 (1 000 000 000) Hz. Por lo tanto, tiene un período de oscilación de 1 nanosegundo.

Glicerina: Alcohol espeso y dulce que se encuentra en todos los cuerpos grasos, usado en farmacia, en perfumería y en la preparación de la nitroglicerina, base de la dinamita.

Gránulo: Partícula de materia de pequeño tamaño.

H

Hematocrito: Proporción de glóbulos rojos en la sangre.

Hemo: El grupo hemo (del griego αίμο- haimo-, y este de αίμα, -ατος haíma, -atos "sangre") es un grupo prostético que forma parte de diversas proteínas, entre las que destaca la hemoglobina.

Hemoglobina: Proteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.

Hemoproteína: Proteína que contienen un grupo prostético hemo, con enlaces covalentes o no covalentes con la proteína misma.

Heteroproteínas: Las proteínas conjugadas o heteroproteínas son moléculas que presentan una parte proteica y parte no proteica menor llamada grupo prostético.

Hiperglucemia: Nivel de glucosa en la sangre superior al normal.

Humor acuoso: Líquido que en el globo del ojo de los vertebrados y cefalópodos se halla delante del cristalino.

I

In vitro: Producido en el laboratorio por métodos experimentales.

In vivo: Del latín: dentro de lo vivo, significa "que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo". En ciencia, *in vivo* se refiere a experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto.

Interactancia: Técnica que se basa en la absorción y reflexión de la luz usando espectroscopia próxima al infrarrojo.

Iontoforesis: De ionto (ion) y phoresis (traslado), es una técnica que se emplea en medicina con distintas finalidades, como terapéuticas o diagnósticas. Se basa en introducir iones de sustancias activas a través de la piel, gracias a la aplicación de corriente continua de baja intensidad a los tejidos, mediante 2 electrodos.

IR (Infra-red): Dicho de la radiación del espectro electromagnético: De mayor longitud de onda que el rojo y de alto poder calorífico.

Isómero: Que tiene la misma composición química que otro pero distintas propiedades físicas.

K

KCl: El compuesto químico cloruro de potasio (KCl) es un haluro metálico compuesto de potasio y cloro.

L

Lactato: Sal del ácido láctico.

Lanceta: Similar a un pequeño bisturí pero con una hoja de doble filo o aguja. Las lancetas se utilizan para hacer punciones, como una punción en el dedo, para obtener pequeñas muestras de sangre y son generalmente desechables.

Lecitina: Lípido con ácido fosfórico, presente en las membranas celulares y del que forma parte la colina, empleado en las industrias cosmética y alimentaria.

Lipofílico: Que tiene afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos, posee la propiedad fisicoquímica que favorece el equilibrio de partición o reparto de un soluto entre el agua y un disolvente orgánico inmiscible, a favor de éste influye en la absorción y bioacumulación.

M

Meato: Cada uno de ciertos orificios o conductos del cuerpo.

Meato acústico: También conocido como conducto auditivo externo, y es una cavidad del oído externo cuya función es conducir el sonido (las vibraciones provocadas por la variación de presión del aire) desde el pabellón auricular hasta el tímpano.

Melanina: Pigmento de color negro o pardo negruzco que existe en forma de gránulos en el citoplasma de ciertas células de los vertebrados y al cual deben su coloración especial la piel, los pelos, la coroides, etc.

Metabólica: Pertenciente o relativo al metabolismo.

Metabolismo: Conjunto de reacciones químicas que efectúan las células de los seres vivos con el fin de sintetizar o degradar sustancias.

mg/dL: Unidad de medida (miligramos por decilitro) utilizada para referirse al nivel de azúcar en la sangre.

Mioglobina: Hemoproteína muscular, estructuralmente y funcionalmente muy parecida a la hemoglobina.

Mitocondria: Orgánulo de las células eucariontes en el que tiene lugar la respiración celular.

µm: El micrómetro, micrón o micra es una unidad de longitud equivalente a una milésima parte de un milímetro. Su símbolo científico es µm ($1 \mu\text{m} = 0,000\ 001 \text{ m} = 1 \times 10^{-6} \text{ m}$).

mm: El milímetro es una unidad de longitud. Es el tercer submúltiplo del metro y equivale a la milésima parte de él ($1 \text{ mm} = 10^{-3} \text{ m}$).

mmol: El milimol es la unidad de masa molecular empleada en Biología. Milésima parte de un mol. Para expresar en mmol una concentración dada en mg/L, se divide esta concentración por el peso molecular.

Molécula poliatómica: Son las diversas moléculas que están compuestas por más de cuatro átomos de uno o varios elementos, son representadas mediante el símbolo de los elementos que las componen y el número correspondiente a los átomos contenidos de los elementos.

Monovalente: Dicho de un elemento químico: Que tiene una sola valencia.

Morbimortalidad: Mortalidad por causa de una enfermedad.

N

NaCl: El cloruro de sodio, más comúnmente conocido como sal de mesa, o en su forma mineral halita, es un compuesto químico con la fórmula NaCl.

Nanoporoso: Material como esponja pero con poros nanométricos. Material en donde los poros ocupan una gran fracción de su volumen total y presentan una significativa cantidad de superficie por gramo.

Nefropatía: Daño, enfermedad o patología del riñón. Otro término más antiguo para ella es nefrosis.

nm: El nanómetro es la unidad de longitud que equivale a una mil millonésima parte de un metro ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Comúnmente se utiliza para medir la longitud de onda de la radiación ultravioleta, radiación infrarroja y la luz.

O

Oxihemoglobina: Compuesto formado por la unión de la hemoglobina con el oxígeno, siendo esta la forma en que es transportado en la sangre.

Oximetría: Técnica que mide la saturación de oxígeno en la sangre de una persona.

P

Pabellón auricular: El pabellón auricular, pinna, aurícula u oreja es la única parte visible del oído. El pabellón auricular es una estructura cartilaginosa, compuesta por cartílago y piel, cuya función es captar las vibraciones sonoras y redirigirlas hacia el interior del oído.

Perfundir: Introducir lenta y continuamente un líquido, como la sangre o una sustancia medicamentosa, por vía intravenosa o en el interior de órganos, cavidades o conductos.

Perfusión: Acción y efecto de perfundir.

Permeabilidad: Propiedad de algunos materiales de poder ser traspasados por líquidos o gases, dependiendo del tamaño del grano y su disposición.

Pirrol: Producto químico cuya molécula es un ciclo de cinco átomos de carbono con un átomo de nitrógeno, y forma parte de sustancias de gran interés biológico, como los pigmentos biliares, la hemoglobina, la clorofila, etc.

Plasma: Parte líquida de la sangre o de la linfa, que contiene en suspensión sus células componentes.

Polarimetría: Medición de la rotación angular de las sustancias ópticamente activas en un plano de luz polarizada.

Polarímetro: Instrumento mediante el cual podemos determinar el valor de la desviación de la luz polarizada por un estereoisómero ópticamente activo.

Polímeros: Compuesto químico, natural o sintético, formado por polimerización y que consiste esencialmente en unidades estructurales repetidas.

Polipirrol: Polímero orgánico formado a partir de la polimerización de pirrol.

Prevalencia: En epidemiología, proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio.

Prostético: Un grupo prostético es el componente no aminoacídico que forma parte de la estructura de las heteroproteínas, estando unido covalentemente a la apoproteína.

Puente de hidrogeno: Enlace que se establece entre moléculas capaces de generar cargas parciales. La presencia de cargas parciales positivas y negativas hace que las moléculas de agua se comporten como imanes en los que las partes con carga parcial positiva atraen a las partes con carga parcial negativa. De tal suerte que una sola molécula de agua puede unirse a otras 4 moléculas de agua a través de 4 puentes de hidrógeno.

Pulsioximetría: Método no invasivo, que permite determinar el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre de un paciente con ayuda de métodos fotoeléctricos.

Punción: Introducción de un instrumento agudo, como un trocar o una aguja, en un tejido, órgano o cavidad.

R

Radiación: Energía ondulatoria o partículas materiales que se propagan a través del espacio.

Reducción-Oxidación (reacción redox): Es toda reacción química en la que uno o más electrones se transfieren entre los reactivos, provocando un cambio en sus estados de oxidación.

Reflexión: Cambio de dirección de una onda, que, al entrar en contacto con la superficie de separación entre dos medios cambiantes, regresa al punto donde se originó.

Retinopatía: Término genérico que se utiliza en medicina para hacer referencia a cualquier enfermedad no inflamatoria que afecte a la retina, es decir a la lámina de tejido sensible a la luz que se encuentra en el interior del ojo.

Retrodispersión: Reflexión de ondas, partículas o señales en dirección hacia el lugar de donde provienen. Es un tipo de reflexión difusa debida a la dispersión, opuesta a la reflexión especular que hace un espejo.

S

SaO₂: Símbolo para el porcentaje de “saturación de oxígeno en la sangre arterial”.

Sensor: Dispositivo que transforma la información física o química en una señal útil que pueda ser procesada y, por tanto, que facilite información de interés de una manera rápida y sin necesidad de análisis muy complejos.

Sensor amperométrico: Se basan en la medida de la intensidad de corriente resultante de la oxidación o reducción de la superficie electroactiva de un electrodo al que se lo ha sometido a un potencial constante.

Sensor electroquímico: Dispositivo miniaturizado capaz de responder de manera inequívoca a un analito concreto en el seno de una muestra compleja.

Sistema inmunitario: Conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que lo protege contra enfermedades identificando y atacando a agentes patógenos y cancerosos. Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales, y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo para funcionar correctamente.

Sobretono: Cualquier frecuencia mayor que la frecuencia fundamental de un sonido.

Sonograma: Imagen creada mediante ultrasonidos. Ondas sonoras de alta frecuencia son generadas mediante un dispositivo manual y, al ser reflejadas por las diferentes estructuras del cuerpo, crean una señal que es transformada en una imagen visualizada en un monitor. La imagen puede ser estática o en movimiento.

Spin (momento angular intrínseco): Se refiere a una propiedad física de las partículas subatómicas, por la cual toda partícula elemental tiene un momento angular intrínseco de valor fijo.

Subcutáneo: Que está inmediatamente debajo de la piel.

T

Transcutáneo: Que es capaz de atravesar la piel.

Transdérmico: A través de la piel. Transcutáneo.

Transductor: Dispositivo que transforma el efecto de una causa física, como la presión, la temperatura, la dilatación, la humedad, etc., en otro tipo de señal, normalmente eléctrica.

U

Urea: Producto nitrogenado que constituye la mayor parte de la materia orgánica contenida en la orina de los vertebrados terrestres.

V

Valencia: Número que expresa la capacidad de combinación de un elemento químico con otros para formar un compuesto.

RESUMEN

En esta tesis se presenta la problemática de la diabetes y la importancia de llevar un registro para un buen control de ella, existe una gran cantidad de métodos de medición de glucosa, sin embargo se limitó a investigar solo los no invasivos. Se tiene que mencionar que los métodos tradicionales no son amigables con el paciente, lo que conduce un rechazo a dichas medidas. Por lo que en esta tesis se plantea el diseño de un método no invasivo que no cause daño.

Se evaluaron diversos métodos de análisis de medición de glucosa lo cual ayudó a discernir y escoger el método de espectroscopia cercana al infrarrojo. Al igual se eligió el lóbulo de la oreja como sitio de investigación, el cual no cuenta con hueso, lo que ayuda a obtener un mejor resultado en la señal a adquirir.

Para esta tesis se desarrolló un exhaustivo análisis de elemento finito para el lóbulo de la oreja, simulando con una geometría similar a la de esta zona, como también se realizó con ayuda de imágenes médicas de una oreja. Además se desarrolló un prototipo de carcasa para el sistema electrónico, el cual se analizó por medio de elemento finito en Solidworks, considerando un material tipo PMMA. Este prototipo se logró imprimir, sin embargo no se contaba con las propiedades mecánicas del material por lo que se tuvo que caracterizar.

***Palabras clave:** elemento finito, diabetes, espectroscopia cercana al infrarrojo, no invasivo, lóbulo de la oreja.*

ABSTRACT

This thesis presents the problem of diabetes and the importance of keeping a register for a good control of it, there is a large number of methods of measurement of glucose, however it was limited to investigate only non-invasive. It must be mentioned that the traditional methods are not friendly to the patient, which leads to a rejection of these measures. Therefore, this thesis proposes the design of a non-invasive method that does not cause damage.

Various methods of glucose measurement analysis were evaluated which helped to discern and choose “near-infrared spectroscopy” method. The earlobe was also chosen as a research site, which has no bone, which helps to obtain a better result in the signal to be acquired.

For this thesis an exhaustive finite element analysis was developed for the ear lobe, simulating with geometry similar to that of this area, as was also done with the help of medical images of one ear. In addition, a prototype frame was developed for the electronic system, which was analyzed by means of finite element in Solidworks, considering a PMMA type material. This prototype was able to be printed, however, the mechanical properties of the material were not available and therefore had to be characterized.

Keywords: *finite element, diabetes, near-infrared, non-invasive spectroscopy, ear lobe.*

Capítulo 1.

INTRODUCCIÓN

En la presente tesis se abordarán conceptos relacionados con la diabetes y métodos no invasivos de medición de glucosa.

El presente trabajo está estructurado en 6 capítulos, los cuales se describen a continuación:

En el **capítulo 1** se presenta la introducción al tema de tesis, así como planteamiento del problema, objetivos de investigación, la descripción de la hipótesis, la justificación, así como la metodología que se siguió para alcanzar los objetivos.

En el **capítulo 2** se proporciona el marco teórico y estado del arte para poder entender los términos y conceptos fundamentales para el buen desarrollo de la tesis.

En el **capítulo 3** se presenta el análisis de daño por tensión en el lóbulo de la oreja por un clip lobular, donde se exponen las propiedades mecánicas del tejido lobular, y se describe el método por medio de COMSOL Multiphysics donde se generó una geometría simulando el tejido lobular, posteriormente se trabajó con Ansys e imágenes médicas de una oreja.

En el **capítulo 4** se plantea el diseño mecánico del prototipo experimental de la carcasa de nuestro sistema, con respecto al material electrónico. Se muestra la caracterización del material a utilizar, y los ensayos que se realizaron para la obtención de las propiedades mecánicas de dicho material. Además, el método que se llevó a cabo para el análisis de elemento finito en el prototipo.

Finalmente en el **capítulo 5** se tenemos las conclusiones y recomendaciones de la presente tesis.

1.1. ANTECEDENTES

La medición de la glucosa en el cuerpo, se puede decir que existen diversos métodos, de acuerdo con Páez Roa et al. [1], se pueden dividir en 3 categorías; invasivos, mínimamente invasivos, y no invasivos:

Invasivos

Los métodos más usados y conocidos a la fecha, son los usados bajo aprobación médica. El más usual es por medio de tiras reactivas en las cuales se les coloca una pequeña muestra de sangre extraída mediante una lanceta, la cual hace una punción en la yema del dedo. Este método es el más usado pero no el más amable con el paciente, ya que las punciones provocan dolor y riesgo de infecciones. Otro método, no tan usado como el anterior, es el uso de un sensor amperométrico subcutáneo, el cual se inserta en la piel midiendo el nivel de glucosa presente en los fluidos intersticiales, equipos como el FreeStyleNavigator de Abbott Laboratories y el MiniMed CGMS de Medtronic son ejemplos de esta técnica. Así mismo, en algunas investigaciones ya se ha utilizado el dispositivo de medida implantado con espectroscopia cercana al infrarrojo, NIR por sus siglas en inglés “Near-Infrared”.

Mínimamente invasivos

El uso de microporos es un método en investigación, que consiste en pequeños orificios en la piel provocados por radiación láser. En el momento en que los poros se encuentran abiertos, un dispositivo aplica una presión de vacío continuo, que extrae una muestra de una mínima cantidad de fluido transdérmico. Después se realiza una medición por medio de un electrodo basado en enzimas[2]. Otro método nuevo, es por medio de microagujas huecas para obtener fluido intersticial, este es filtrado y pasa por un sensor electroquímico basado en enzimas, que producirá una corriente proporcional a la concentración de glucosa, como explican Zimmermann et al.[3].

No invasivos

Se pueden clasificar en dos grupos (ópticos y transdérmicos)[1];

- ❖ Transdérmicos
 - ◆ Espectroscopia de impedancia
 - ◆ Técnica de ampollas para succión cutánea
 - ◆ Iontoforesis
 - ◆ Iontoforesis inversa
- ❖ Ópticos
 - ◆ Cromoscopía
 - ◆ Espectroscopia fotoacústica
 - ◆ Tomografía de coherencia óptica
 - ◆ Espectroscopia de dispersión/oclusión
 - ◆ Polarimetría
 - ◆ Infrarrojo térmico
 - ◆ Fluorescencia
 - ◆ Espectroscopia Raman
 - ◆ Espectroscopia MIR
 - ◆ Espectroscopia NIR

También hay que mencionar que los métodos de espectroscopia se refieren a la relación que hay entre la materia y la radiación, en general esto son transiciones que hay entre diversos niveles energéticos de sistemas y por consecuente sobre el cambio de frecuencia de la radiación. Según Albella et al.[4], la energía se puede dividir en 3 tipos de espectros;

Rotacionales; producto de cambios de energía de rotación de las moléculas o grupos moleculares y pertenecen a frecuencias de radiación dentro de la región de microondas.

Vibracionales; la relación entre radiación y modos de vibración molecular o de cristales producen esta vibración y pertenecen a frecuencias en la región infrarroja.

Electrónicos; son causados por cambios de energía en diversos estados electrónicos de los sistemas, y pertenecen a la frecuencia de la región visible y ultravioleta.

Hay 2 clases de espectroscopias que son la resonancia magnética nuclear y la resonancia de spin electrónico, que se relacionan con las anteriores y además da información que integra a moléculas y cristales como también cualquier sistema material.

Específicamente en la espectroscopia infrarroja (IR), las moléculas absorben energía y van de un nivel vibracional a otro[4, 5].

A continuación se describen algunos de los métodos de medición no invasivos.

Espectroscopia Fotoacústica.

Consiste en un haz de luz (generalmente un haz de láser) que se utiliza para calentar rápidamente la muestra y generar una onda de presión acústica, que es medida por un detector acústico. Debido a la necesidad de calentar la muestra rápidamente, se necesita un haz de luz con alta densidad de potencia. Por lo tanto, se utiliza generalmente una fuente de láser. Compartiendo el mismo principio subyacente con la técnica de absorción óptica, se requiere de la medición de varios componentes de longitud de onda para obtener la especificidad requerida[6]. Camou et al. [7], explican que esta técnica implica también dos configuraciones en función de la secuencia de excitación óptica: la configuración de pulso (pulso óptico, ciclo de trabajo bajo) y la configuración de onda continua (amplitud modulada, haz óptico por una onda cuadrada y ciclo de trabajo del 50%). La configuración de la onda continua permite una mayor sensibilidad y se ha usado para detección de gases.

En el caso de aplicaciones biomédicas, no es posible controlar la forma de la cavidad resonante (en un paciente), de modo que la respuesta del sensor va a cambiar en gran medida no solo de un paciente a otro, sino también para un paciente en el tiempo.

Este método es equivalente a una medición de la velocidad acústica. Por lo que la respuesta depende de muchos parámetros distintos de la concentración de glucosa, como la temperatura y componentes de la sangre. La combinación de las dos configuraciones puede proporcionar una medición selectiva y sensible de nivel de glucosa en sangre, de forma no invasiva y continua[7].

Polarimetría

Existen materias (por lo general las moléculas poliatómicas) que provocan que la luz sufra una rotación en el plano de vibración. Esta rotación es debida al índice de refracción (característica que depende del tipo de sustancia) y la longitud atravesada por el haz de luz[1].La rotación puede ser medida mediante el uso de un haz polarizado.

Con esta técnica, las mediciones no pueden realizarse vía transdérmica, la piel es de una alta dispersión, así que se sugiere tomar la cámara anterior del ojo como un sitio de medición. La instrumentación para la polarimetría es relativamente simple y barata.

Cromoscopia

Método no invasivo que consiste en incidir en la muestra mediante radiación electromagnética. También se destaca el desplazamiento de líquido en la trayectoria óptica por la disolución del soluto[8].

Microondas

El método de microondas es muy común, y sus aplicaciones en parámetros biológicos de una forma no invasiva se encuentran en sistemas de escaneo de tomografía de microondas, entre otros. La ventaja del sensor de microondas está basada en la relación electromagnética de onda por los tejidos biológicos. Como en que el coeficiente dieléctrico de la sangre que es afectada por las concentraciones de glucosa, por lo cual, las microondas están expuestas a algunos tejidos del cuerpo, y se consideran las ondas reflejadas desde estos tejidos para determinar el nivel de glucosa en la sangre.

Baghbani et al. [9], propone un sensor con un filtro colocado en una estructura en el pulgar. Mientras que la respuesta del filtro dependerá de las capas dérmicas. Como resultado se tiene que el cambio de permitividad (constante dieléctrica) provoca un cambio en la frecuencia de resonancia del sensor, y al haber este aumento en la frecuencia de operación el cambio es mayor. Por lo que se propone una frecuencia de 3 a 4 GHz para un funcionamiento más efectivo y fiel del sensor[9].

Tomografía de Coherencia Óptica (TCO)

La tomografía de Coherencia Óptica (TCO) es un método de retrodispersión óptico, análogo a un sonograma, y es usado para la creación de imagen con alta resolución de los tejidos pero profundidades poco hondas[10]. Hoy en día, este método es estudiado para mediciones de glucosa, y uno de esos estudios ya ha sido probado en personas. En este estudio se hicieron pruebas de tolerancia a la glucosa oral para compararla con la de la glucosa sanguínea, como también se tomaron imágenes de TCO del antebrazo izquierdo. Dando como resultado una buena correlación entre la señal de la TCO y la concentración de glucosa[11].

Espectroscopia Raman

Consiste en una dispersión no lineal o inelástica que se produce cuando la luz monocromática interactúa con una determinada muestra. Este método consiste en cambios de longitud de onda a funciones de los estados de energía, de rotación y de vibración dentro de la dispersión molecular. Las localizaciones y magnitudes del espectro proporcionan información específica acerca de la química molecular de la muestra. Por lo tanto, el espectro de componente sirve como "huella digital". Los cambios observados son independientes de la frecuencia de excitación. Esto es una ventaja ya que el usuario puede seleccionar la longitud de onda de excitación que es apropiado para una determinada muestra. Por ejemplo, una longitud de onda de excitación de la onda corta en el infrarrojo cercano puede ser óptima para mediciones transdérmicas de sangre, ya que puede penetrar más profundamente en el tejido. Sin embargo, la intensidad de la señal Raman cae rápidamente conforme la longitud de onda de excitación aumenta. Otra desventaja es su alto costo y además la complejidad al manipular este tipo de técnicas[6].

No obstante, con los años se ha perfeccionado esta técnica, un ejemplo de ello es Vilaboy et al. [12], en donde se utiliza esta técnica para medir la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo, otra opción es a través del líquido acuoso del ojo, que se encuentra entre la córnea y la lente. Este método consiste en recoger eficazmente la dispersión Raman producida por una fuente incidente, en el que los fotones de origen colisionan con las

moléculas, la fuerza de esas moléculas vibran, luego esas moléculas vuelven a emitir vibraciones en forma de luz.

Espectroscopia de dispersión

En el tejido, la dispersión de la luz depende del grado de desajuste del índice de refracción entre el fluido extracelular y las membranas de las células que componen el tejido. Se ha encontrado que un aumento en la concentración de glucosa en la sangre conduce a un aumento posterior en el índice de refracción de la sangre y el líquido intersticial, mientras que el índice de refracción de las partículas de dispersión en la piel se mantiene sin cambios.

Para llevar a cabo esta técnica, es necesario un instrumento que mida la reducción de la dispersión. Existen varios equipos para tales mediciones, sin embargo son más complejos que el espectrómetro de absorción NIR y más costosos.

La principal ventaja de esta técnica es que puede producir la señal inducida por la glucosa significativamente más alta que el método de absorción. Los resultados de un estudio “*in vivo*” han indicado que el coeficiente de dispersión de la luz cambia de aproximadamente 0,18% por 1 mmol de cambio de glucosa en sangre. El principal inconveniente de esta técnica es el hecho, de que la señal utilizada para calcular la concentración de glucosa se deriva de factores secundarios. Por lo tanto, no sólo depende de la glucosa, sino también de otras variaciones fisiológicas tales como la concentración y cambios de volumen de la sangre y de otros componentes como la temperatura de la piel y los cambios de humedad[6].

Medición no invasiva mediante infrarrojo cercano

En 1800 a Sir Willimiam Herschel se le atribuye el descubrimiento de la región espectral cercano al infrarrojo, cuando hizo pasar luz solar por un prisma y tomó la temperatura de la región continua a la zona rojiza del espectro visible. Esto demostró la existencia de una forma de luz invisible más allá del color rojo. Hasta 1881 Abney y Festing documentaron los primeros espectros NIR de líquidos orgánicos en el intervalo espectral de 700 a 1200 nm. Las primeras aplicaciones analíticas se desarrollaron en la

década de los 50 en el siglo XX, como consecuencia de la aparición de los primeros espectrofotómetros comerciales. En 1954, Wilbur Kate, presentó su trabajo en el cual se registra espectros de diferentes líquidos orgánicos entre 700 y 3500 nm, asignando los grupos funcionales de la molécula a las diferentes bandas.

La aparición de nuevos instrumentos en 1970, facilitó el registro de espectros completos, con mayor rapidez y reproducibilidad. Con el avance de la informática, la posibilidad de usar computadoras con más y mejor capacidad de cálculo, permitió obtener y almacenar gran cantidad de información espectral[13].

La región del infrarrojo comprende el intervalo espectral de 780-15000 nm. Según el fenómeno espectroscópico que provoca la absorción de energía por parte de la materia, según Peguero Gutiérrez [13] se puede dividir en 3 zonas:

- ◆ Infrarrojo cercano 780-2500 nm (NIR).
- ◆ Infrarrojo medio 2500-5000 nm (MIR).
- ◆ Infrarrojo lejano 5000-15000 nm (FIR)[14].

El principal componente que interactúa con la radiación NIR en el organismo es el agua. Ante la presencia de glucosa, los cambios en la absorción y dispersión de la luz son debidos a las características propias de la glucosa y a la cantidad de moléculas de agua que son reemplazadas por moléculas de glucosa en el camino óptico que sigue la luz al ingresar al organismo.

Los principales fenómenos presentes cuando la luz infrarroja irradia la piel se representan en la figura 1.1. En la cual se observa que al encontrarse con la piel en casi normal incidencia (casi perpendicular), que una pequeña fracción de radiación incidente se refleja debido al cambio de paso en el índice de refracción entre en el estrato córneo. En el caso de la radiación normal incidente, la reflectancia regular de un haz incidente de la piel normal es siempre entre 4% y 7% en todo espectro desde 250 hasta 3000 nm, tanto en piel caucásica como monera. En ángulos más grandes de incidencia, la reflectancia regular puede alcanzar valores más altos[15].

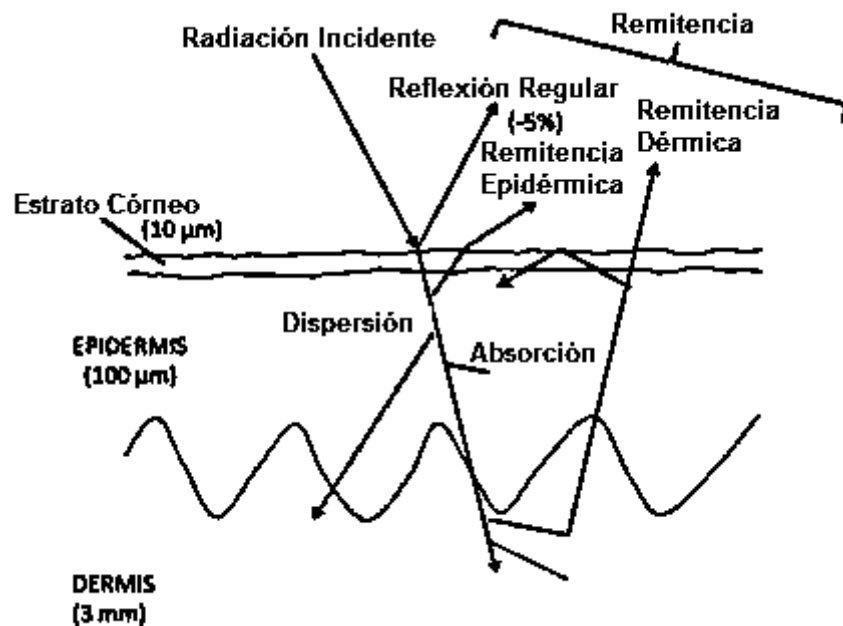


Figura 1.1 Interacciones entre la radiación y la piel[1].

El uso de radiaciones infrarrojas en el ojo, requiere de cuidados especiales, en cambio la exposición de la piel a este tipo de radiaciones puede producir cambios en las respuestas biológicas ante las longitudes de onda ultravioleta (UV) y visible. Por otra parte, el uso del infrarrojo medio (MIR) no es muy conveniente, debido a los altos índices de absorción que sobre estas radiaciones tienen el agua y otros tejidos corporales. Esto provoca que los niveles de penetración del MIR sean muy pequeños y la profundidad de penetración de los rayos NIR es independiente de la pigmentación de la piel. Estas son las principales razones que sustentan el uso del infrarrojo cercano para crear un sistema de detección no invasiva del nivel de glucosa en el organismo. Sin embargo, a pesar de lograr mayor profundidad con un haz NIR, los cambios en las señales electromagnéticas ocasionadas por la glucosa son pequeños debido al nivel de absorción del agua y a la disparidad en las concentraciones corporales de estas sustancias[1].

Espectroscopia con infrarrojo cercano

Una característica de la zona de infrarrojo cercano es que las interacciones entre moléculas, como puentes de hidrogeno, etc., afectan al espectro NIR, por lo que también incorpora información sobre la estructura cristalina de las sustancias[6].

La espectroscopia de absorción consiste en medir la intensidad de las radiaciones absorbidas o transmitidas a través de una sustancia, en función de la longitud de onda de un haz infrarrojo incidente. Dado que las moléculas tienen frecuencias de oscilación de acuerdo con los enlaces presentes y estas oscilaciones no son estrictamente armónicas, se presentan sobretonos que por lo general se ubican en la zona del NIR. Por tanto, este tipo de espectroscopia también se conoce como Espectroscopia NIR.

Las bandas más frecuentes en NIR son debidas a enlaces que contienen átomos con diferencias de peso molecular importantes, de manera que se aumenta la anarmonicidad del enlace. Algunos ejemplos son C-H, N-H, O-H o S-H.

También hay que mencionar que la espectroscopia de absorción (espectroscopia NIR) mide la intensidad de la radiación transmitida o absorbida por medio de una sustancia, esto en función de la longitud de onda del haz infrarrojo incidente. Las moléculas tienen frecuencias oscilantes de acuerdo a los enlaces presentes y las cuales no son armónicas estrictamente, ya que presentan sobretonos ubicados en la zona NIR.

Hoy en día el método IR cercano ha sido muy estudiado y usado como un método no invasivo de medición de glucosa, esto es por medio del agua, ya que es el componente principal que interactúa con el NIR en el organismo, en el caso de muestras de sangre para detectar glucosa, los cambios en la absorción y dispersión de la luz son debidos a las cualidades propias de la glucosa y a la cantidad de moléculas de agua que se reemplazan por las moléculas de glucosa en el camino óptico al ser seguido por la luz incidente en el organismo[1].

La absorción en el infrarrojo lejano se debe a las rotaciones moleculares, mientras que en el medio proviene de las vibraciones moleculares fundamentales. En el caso del cercano se debe a los armónicos y bandas de combinación de las vibraciones fundamentales de las moléculas.

Una molécula absorbe radiación infrarroja cuando experimenta un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o rotación. Si esto ocurre, el campo eléctrico asociado a la radiación puede interactuar con el campo

eléctrico originado por la fluctuación del momento dipolar de la molécula. Si la frecuencia de radiación iguala a la frecuencia de vibración natural de la molécula, ocurre una transferencia neta de energía que da lugar a un cambio en la amplitud de la vibración molecular y como consecuencia se absorbe la radiación[13].

Para 1995 el método infrarrojo ya era utilizado para la determinación de glucosa en la sangre, como el autor Stark reporta [16], el ojo del paciente se ilumina con un haz de luz de infrarrojo cercano, este haz pasa a través de la córnea y el humor acuoso, es reflejado desde el iris y/o superficie de la lente, la radiación reflejada se recoge por un sensor NIR que mide la energía reflejada en una o más bandas de longitud de onda. La comparación de energía reflejada con la fuente de energía proporciona una medida de absorción espectral por el ojo que es característico de la composición de la córnea, el humor acuoso y otras estructuras dentro del ojo por el cual se transmite la energía o de la que es reflejada. Las determinaciones no invasivas de glucosa en la sangre pueden ser obtenidas por la calibración en relación de la absorción espectral medida del humor acuoso y el nivel de glucosa en la sangre. Para la obtención de exactitud y especificidad, los datos espectrales a varias o muchas longitudes de onda se pueden usar por medio de un proceso de calibración y predicción multivariable para separar la información de glucosa por las influencias espectrales de sustancias que interfieren, tales como el agua, ya que absorbe radiación del NIR en la región de longitud de onda en la medición.

Rosenthal et al. [17], reporta un instrumento de análisis cuantitativo del NIR para medición de glucosa en la sangre en la vena o arteria de una persona, en ésta patente se proporcionan los métodos para el análisis cuantitativo de la señal, incluyendo las etapas de incidencia de energía del NIR en la sangre, como la que sale de la materia. El detector que se utiliza se encuentra en el intervalo de 600 a 1110 nm aproximadamente, y al detectar la señal, la procesa y proporciona una señal indicativa de la glucosa que está presente en la sangre. Sin embargo la señal que se incide es de una longitud de onda aproximadamente de 980 nm. Algunos de los métodos que se utilizan son el principio de transmisión NIR y el principio de interactancia de NIR. Éste instrumento fue probado en dedo y muñeca, en el caso del dedo el espesor del sujeto fue cuantificado mediante la instalación de un

potenciómetro entre las falanges de una de las pruebas, la salida que arrojó en el potenciómetro es el indicativo del espesor buscado. Este instrumento no se limita a dedo o muñeca, también se puede analizar otras partes del cuerpo, solo se calcula el algoritmo para calcular la concentración o concentraciones que constituyen la sangre con respecto al NIR.

Rosenthal [18], presenta un instrumento que analiza cuantitativamente por NIR similar al anterior sin embargo en este instrumento le añaden un equipo ligero, de mano con una unidad de almacenaje de información que se puede sustituir. Los datos almacenados pueden incluir una serie de lecturas de glucosa y constantes de calibración para personalizar en el uso individual.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus es un serio problema, a nivel mundial. Las personas que padecen esta enfermedad requieren de una medición frecuente de su nivel de glucosa en la sangre, para conocer su estado actual y realizar un control adecuado que permita prevenir complicaciones derivadas de la misma. Hay pacientes que necesitan un chequeo mínimo de 3 a 6 veces al día, esto se realiza mediante el uso de glucómetros. Los glucómetros tradicionales requieren una muestra de sangre extraída de la yema de los dedos, lo cual es una práctica incomoda y dolorosa, que llega a dañar el tejido o causar infecciones al paciente complicando su estado.

La problemática de los métodos convencionales ha llevado a pensar en nuevos métodos no invasivos y que sean amigables con el paciente. Por lo que se propone diseñar un sistema de medición de glucosa cercano al infrarrojo ajustado a la oreja, de bajo costo, práctico y fácil de manejar. Con el fin de tener un buen control de la enfermedad, y por consiguiente una mejor valoración médica y tratamiento al mismo.

1.3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

1.3.1. Objetivo General.

Diseñar un sistema transdérmico de medición de glucosa mediante espectroscopia cercana al infrarrojo. Para estudiar el efecto que tiene la glucosa en la permeabilidad de los

tejidos a la luz en el espectro cercano al infrarrojo, y poder determinar su aplicación en la medición y monitoreo no invasivo de los niveles de glucosa en pacientes diabéticos.

1.3.2. Objetivos Particulares.

- ❖ Estudiar el método de espectroscopia cercano al infrarrojo para medición de glucosa.
- ❖ Indagar generalmente otros métodos de espectroscopia para medición de glucosa.
- ❖ Evaluar el tipo de diodo emisor de luz infrarroja, así como el foto-receptor para utilizar en el prototipo a construir.
- ❖ Seleccionar el tipo de microcontrolador para implementar y programar la adquisición de datos y su posterior tratamiento y envío a la computadora o sistema Android.
- ❖ Diseño mecánico del prototipo experimental.

1.4. HIPÓTESIS

Es posible diseñar un sistema transdérmico de medición de glucosa, mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIR), para estudiar la correlación entre los niveles de glucosa y la permeabilidad de los tejidos biológicos a la luz en el espectro cercano al infrarrojo, como una técnica de medición indirecta.

1.5. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación, plantea el diseño de un sistema transdérmico de medición de glucosa en la sangre, utilizando como base de medición indirecta la permeabilidad que tienen los tejidos biológicos a la luz cercana al infrarrojo. Esta técnica de medición indirecta puede aprovecharse para diseñar sistemas no invasivos de monitoreo de los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, en particular en aquellos diagnosticados con diabetes tipo II.

Por otra parte el presente trabajo pretende ofrecer una alternativa más de monitoreo y registro de los niveles de glucosa en la sangre, a las personas que padecen diabetes tipo I

y II. La técnica de medición propuesta puede además brindar un incremento en la calidad de vida del paciente, dado que se reducirían los problemas de infección o lesión de los tejidos de la zona dactilar ocasionados con las técnicas convencionales. Por lo que también se plantea un prototipo ajustado a la oreja. Dando como resultado una contribución al estado del arte en cuanto al método de espectroscopia cercana al infrarrojo con relación a la detección de niveles de glucosa.

1.6. METODOLOGÍA

La metodología que se siguió para el desarrollo y el alcance de las metas deseadas para la presente tesis fue de la siguiente manera.

De manera general la metodología a seguir está basada en una recopilación exhaustiva de material bibliográfico con el propósito de establecer el estado del arte y las contribuciones al mismo.

Para la metodología del diseño del prototipo se propuso una especificación técnica del diseño del prototipo, una lluvia de ideas y un posible diseño conceptual. También se evaluaron las posibles alternativas del diseño del prototipo para la selección de uno. Se modelaron tridimensionalmente los componentes y se dio una propuesta de los materiales para su fabricación. Se evaluaron los componentes por elemento finito y se seleccionó la alternativa más viable para el diseño. En la figura 1.2 se muestra el esquema de la metodología para el diseño del mencionado prototipo.

Para la adquisición de la señal, se propuso el método de espectroscopia cercana al infrarrojo en el lóbulo de la oreja para medir la glucosa. Este método aplica un haz de luz cercano al infrarrojo y un detector de luz posicionada en el lado contrario del lóbulo. La cantidad de luz que incide en el lóbulo depende de la cantidad de glucosa en la sangre en esa región. Por lo que se escogió el lóbulo de la oreja, ya que no cuenta con tejido óseo y su espesor es relativamente pequeño.



Figura 1.2 Metodología propuesta a seguir para el diseño del prototipo, de forma general.

La señal obtenida es muestreada y procesada. A la salida del fotodiodo, se conecta un filtro de pasa-bajas RC para reducir el ruido de alta frecuencia. La transmitancia de la luz NIR también depende de la cantidad de sangre en la incidencia del haz de luz. Es decir, si existe una cantidad mínima de sangre dará a una mayor transmitancia, mientras que menos sangre dará lugar a una transmitancia menor. El valor de glucosa necesita ser reducido de acuerdo con la cantidad de sangre que reside en el interior del lóbulo de la oreja en un momento de medición. La cantidad de sangre se puede estimar midiendo los niveles de oxígeno en sangre. La oximetría de pulso se usa para medir el oxígeno en la sangre. Pulsioximetría utiliza luz roja e infrarroja (IR) para distinguir entre la hemoglobina y oxihemoglobina en la sangre, en el que se aplica su posterior procesamiento para obtener

la saturación de oxígeno[19]. Todas estas variables se amplifican y procesan para ser muestreadas en un display, ver figura 1.3.

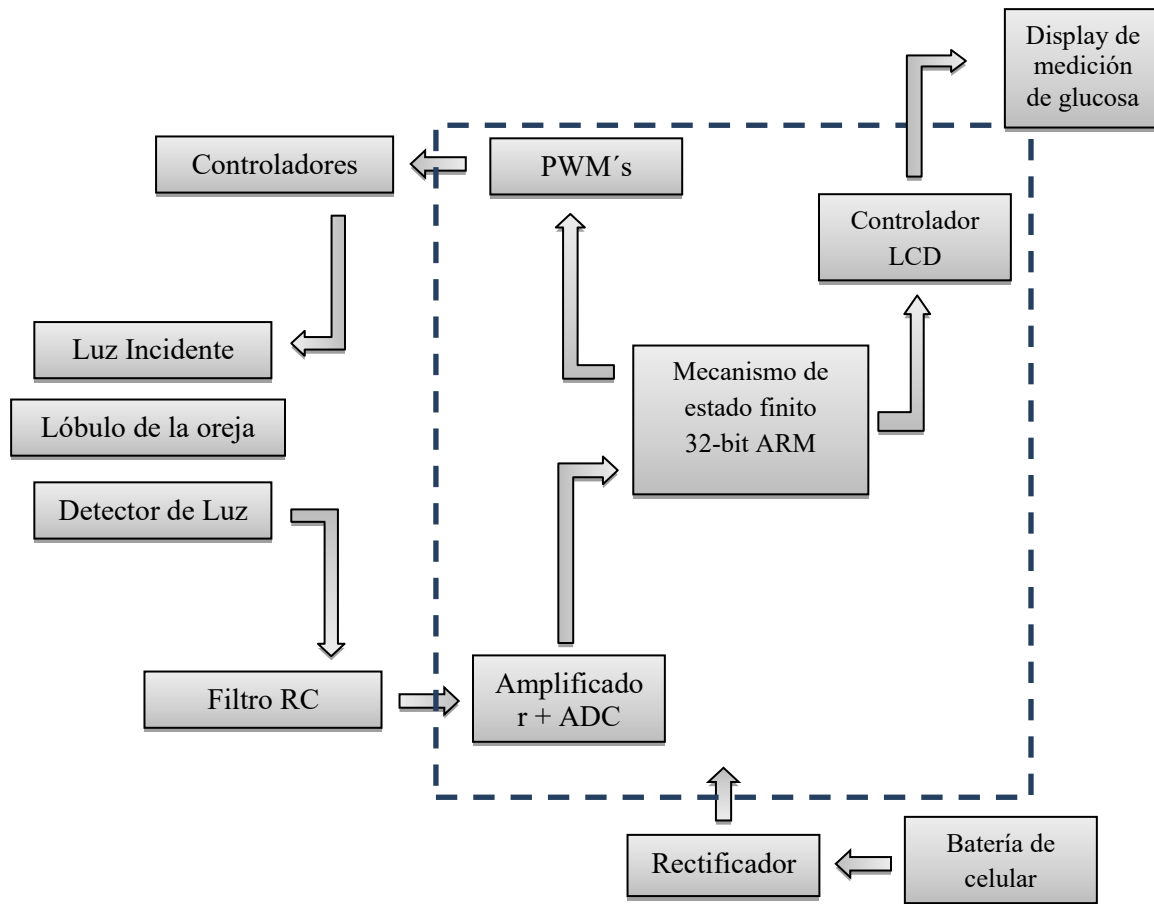


Figura 1.3 Metodología propuesta de la adquisición y procesamiento de señal.

Para la metodología del procesamiento de señal, se inicializa y mide el espesor del lóbulo de la oreja, después se mediría el oxígeno en la sangre e inicializa la incidencia de luz NIR de baja longitud de onda y se almacena la señal atenuada de ésta. A continuación se inicializa la incidencia de luz NIR de media longitud de onda y se almacena su señal atenuada. Después se inicializa la incidencia de luz NIR de alta longitud de onda de la cual se almacenará su señal atenuada. Posteriormente se aplica un filtro de primer orden a todas las señales NIR y se promediarán las variables sobre las unidades de tiempo “x” y las variables de entrada a las ecuaciones, para así aplicar el mejor modelo de regresión lineal y

calcular los valores de oxígeno y glucosa. Esto para presentar las salidas en un display para finalizar. Esta metodología se puede observar en la figura 1.4.

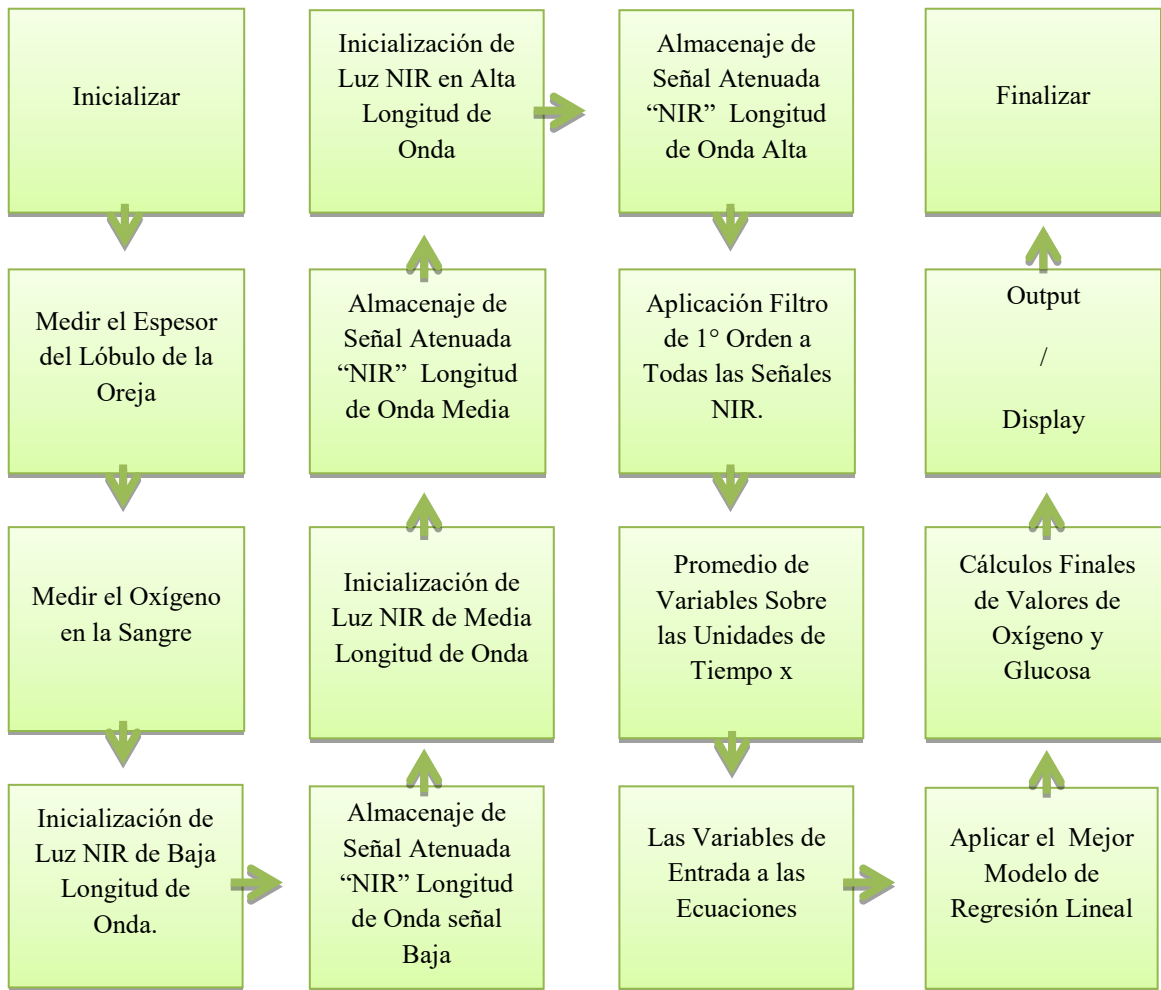


Figura 1.4 Metodología propuesta del procesamiento de señal.

MARCO TEÓRICO REFERENCIAL Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1. MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, prevalencia y morbimortalidad a nivel mundial[20]. Para el 2014 habían 387 millones de personas con este padecimiento y una prevalencia de 8.3%. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), los países con mayor número de personas con este padecimiento son; China, India, Estados Unidos, Brasil, Indonesia y México, en orden descendente. Ósea, México se encuentra en el sexto lugar con mayor número de diabéticos. Esta cifra cada día aumenta, ya que tiene una prevalencia nacional de 11.2%, mayor que la de los países que están en los primeros puestos de incidencia de esta enfermedad. A nivel mundial, 4.9 millones de personas murieron por este padecimiento, mientras en México, la cifra fue de 68 659.76 de muertes relacionadas con la diabetes[21, 22].

La DM es una enfermedad crónica degenerativa, y causa de diversas complicaciones, inicialmente no produce síntomas, por lo cual se llega a detectar tardíamente, si no se trata adecuada y oportunamente llega a ocasionar complicaciones como infartos, ceguera, falla renal, amputación de extremidades inferiores y muerte prematura[23, 24]. Algunas de las complicaciones crónicas por el progreso de la enfermedad son retinopatías, nefropatías, cardiovasculares y daños microvasculares[23, 25].

La diabetes, no distingue edad, sexo o condición social, se llega a presentar durante la infancia, la adolescencia, en adultez o durante el embarazo[26]. La DM es una enfermedad metabólica crónica, cuya característica es la hiperglucemia[27]. La FID reconoce a la DM como una enfermedad autoinmune, esto por la falta de producción de insulina, la cual es una hormona encargada del acceso de glucosa a las células, sin ésta se produce un almacenamiento excesivo de glucosa en la sangre[28], por lo cual hará que la

glucosa siga circulando por la sangre, lo que dañara con el tiempo los tejidos del cuerpo, y conducirá a más problemas de salud[28]. La FID ha clasificado a la diabetes en 3 tipos; la diabetes tipo 1, tipo 2, y gestacional.

La DM es un reto para los sistemas de salud, ya que esta enfermedad requiere de cuidados integrados y coordinados. Lo cual necesita de una educación e involucramiento de paciente y familiares, para promover un mejor automanejo de la enfermedad, como también un automonitoreo de los niveles de glucosa propios, y situación del paciente[29]. También es un desafío para los sistemas de salud debido al costo económico, ya que es necesario recursos para la atención de este padecimiento. En México, se estima un gasto de 700 a 3200 dólares anuales por paciente, quiere decir, que es un gasto aproximado de entre 5 a 14% destinado a esta enfermedad y sus complicaciones[22, 30, 31].

Hospitales, clínicas, centros de salud y ahora en hogares, se cuenta con equipos para medir el nivel de glucosa en la sangre. Estos equipos, son de tipo invasivos, quiere decir que requiere una muestra de sangre para el diagnóstico, y por lo regular se trata de punciones dactilares, lo cual provoca dolor, estrés y otras afecciones a futuro como infecciones y ansiedad, lo que es contra productivo para el paciente, ya que estos factores le llegan a ocasionar un aumento en la producción de glucosa hepática, y provocar diagnósticos erróneos[32]. Para un estudio más profundo es necesario un análisis de laboratorio[33]. Hay que considerar que una persona con diabetes requiere este análisis varias veces al día, ya que tienen que realizarse mediciones de 4 a 6 veces al día[32, 34], con la finalidad de conocer el estado actual del paciente, y así realizar un control adecuado para prevenir complicaciones a futuro[35].

Las técnicas de medición de glucosa como la necesidad del constante monitoreo, han encausado el desarrollo de técnicas de medición de glucosa no invasivas, indoloras, cómodas y de fácil manejo para el usuario.

2.2.MÉTODOS DE MEDICIÓN DE GLUCOSA NO INVASIVOS.

En las últimas décadas, se ha buscado métodos de medición de glucosa en sangre, con el fin de un mejor control de la DM. Hoy en día existen una gran gama de glucómetros

portables, los cuales necesitan de una muestra de sangre, obtenida por medio de una punción en la yema del dedo para su análisis. Uno de los inconvenientes de estos equipos radica en el costo de lancetas y tiras reactivas que se deben sustituir al nuevo uso, como también el dolor, estrés e inconformidad del paciente al pinchar su dedo.

Por estas razones se ha investigado nuevas técnicas no invasivas, por medio de la detección de cambios en parámetros ópticos o propiedades eléctricas, que se encuentran en la sangre y tejido biológico[32]. Entre estas técnicas se pueden mencionar la espectroscopia infrarroja, polarización, fotoacústica, cromoscopia entre otras.

2.2.1. Cromoscopia.

La cromoscopia es un método no invasivo, el cual consiste en incidir en la muestra por medio de radiación electromagnética. La luz propagada obtenida se divide en 4 canales del detector de pasa banda con funciones complementarias, esta respuesta es crítica, por lo que afecta directamente en la selectividad de la medición, por lo que la resolución va de 800 a 1300 nm en el espectro infrarrojo cercano. También hay que destacar que el desplazamiento de líquido en la trayectoria óptica por la disolución del soluto es importante para la medición en la región espectral[8]. La señal de respuesta corresponde a la del desplazamiento de agua por las moléculas de glucosa disueltas[36].

2.2.2. Ultrasonido.

Srivastava describe[37], cómo reacciona la amplitud modulada de ultrasonido y técnicas de infrarrojo en muestras sanguíneas con concentraciones de glucosa. Para esto se prepara un suero que se combina con la sangre, este consiste en aceite de soya, lecitina, glicerina y agua. Lo cual, por sus propiedades ópticas existe una correlación con las propiedades ópticas de los tejidos biológicos y su parecido a los perfiles de dispersión de los glóbulos rojos. El método consiste en la obtención de 5 ml de sangre, se deja coagular de 15 a 30 minutos a temperatura ambiente, se centrifuga para romper la coagulación y la mezcla. Para el análisis, se utiliza un ultrasonido que causa una vibración molecular específica a través de la zona de propagación, mientras que la luz infrarroja de longitud de onda específica se usa para detectar las moléculas de glucosa. Después un fotosensor

infrarrojo detecta la señal resultante y somete a un procesamiento de señal para darle un valor de salida. En las pruebas, se demostró que la muestra de sangre de un paciente diabético ocupa valores pico más altos en el dominio de una transformada rápida de Fourier, en comparación con los valores máximos de una muestra de una persona sana[37]. Esta técnica también ha sido probada en piel de rata, y han dado resultados prometedores[38]. Este método a veces se le considera como mínimamente invasivo, ya que crea microporos en la piel[39].

2.2.3. Método de Microondas.

En el artículo[9] presentado por Baghbani et al., se propone un sensor con un filtro colocado en una estructura en el pulgar. La respuesta del filtro depende de las capas dérmicas. El método de microondas actualmente es muy común, sus aplicaciones en parámetros biológicos de una forma no invasiva se pueden encontrar en sistemas de escaneo de tomografía de microondas, detección de fracturas, tumor de mama, cirugía artroscópica, etc., como también en monitoreo de presión arterial, temperatura y glucosa. La utilidad del sensor de microondas se basa en la relación electromagnética de onda por los tejidos biológicos. Este método se basa en que el coeficiente dieléctrico de la sangre que es afectada por las concentraciones de glucosa, en base a esto, las microondas están expuestas a algunos tejidos del cuerpo, y se consideran las ondas reflejadas desde estos tejidos para determinar el nivel de glucosa en la sangre. Como resultado se tiene que el cambio de permitividad (constante dieléctrica) provoca un cambio en la frecuencia de resonancia del sensor, y al aumentar la frecuencia de operación el cambio es mayor. Por lo que se propone un rango de frecuencia de 3 a 4 GHz para un funcionamiento más eficaz y preciso del sensor[9].

2.2.4. Polarimetría.

Esta técnica se utiliza para cuantificar la cantidad de sustancia en una solución. Se basa en medir la rotación óptica producida en un haz de luz polarizada al pasar por una sustancia ópticamente activa. El origen de esta actividad óptica rotatoria de una sustancia, se encuentra en la asimetría estructural de las moléculas, es decir la cantidad de rotación de la luz polarizada por una sustancia activa ópticamente depende del espesor de la capa

atravesada por la luz, ésta longitud de onda se usa para la medición, temperatura y concentración de material ópticamente activo. Un polarímetro consta de una fuente de radiación monocromática, un prisma que actúa como polarizador de la radiación usada y un prisma analizador, un tubo de muestra y un detector que puede ser fotoeléctrico[40]. Con esta técnica, las mediciones no pueden realizarse por vía transdérmica, la piel es de una alta dispersión, así que se sugiere tomar la cámara anterior del ojo como sitio de medición[1]. La glucosa no es el único componente de polarización del humor acuoso, por lo que se utilizan varias longitudes de onda para eliminar errores de medición debido a diversos factores tales como la interferencia de artefactos, el movimiento, etc.[41, 42]. La rotación óptica del humor acuoso se ha comparado con su concentración de glucosa y con la concentración de glucosa en sangre en vena de la oreja, y como resultado se ha dado una concentración acuosa de glucosa fiel del nivel de glucosa en sangre. La concentración de glucosa en el humor acuoso del ojo se conoce al variar con la concentración de glucosa en la sangre de muestras normales y de diabéticos[43, 44]. El tiempo de retraso es pequeño pero es incómodo para el paciente[36]. Coté et al.[40], muestra esta técnica usando un enfoque de detección de fase verdadera para medir la glucosa usando longitudes de trayectoria de orden de 1 cm, ya que esta es la anchura aproximada de la cámara anterior del ojo. Esta técnica de fase verdadera demuestra teóricamente ser más inmune a los efectos de la birrefringencia de la córnea y la rotación. Por lo que sugieren se un filtro adicional.

2.2.5. Tomografía de Coherencia Óptica (TCO).

Método de retrodispersión óptico, analógico a un sonograma, y es usado para la creación de imagen con alta resolución de los tejidos pero profundidades poco profundas[10]. Actualmente este método es estudiado para mediciones de glucosa, y uno de esos estudios ya ha sido probado en personas. En este estudio se realizaron pruebas de tolerancia a la glucosa oral para compararla con la de la glucosa sanguínea, también se tomaron imágenes de TCO del antebrazo izquierdo. Dando como resultado una buena correlación entre la señal de la TCO y la concentración de glucosa debido a la detección coherente de fotones retrodispersados[11].

Este método también se ha usado en suspensiones con intralípidos, dando como resultados una predicción de ± 4.4 mmol en 10% de intralípido y ± 2.2 mmol en 3% de intralípido después de un promedio de 50 000 exploraciones y se puede mejorar mediante la optimización de parámetros. Por lo que es de alta precisión, pero en las mediciones de la glucosa son mejores en el tejido[45]. Sin embargo, el equipo y los elementos de esta técnica son sensibles al movimiento[35], y por otra parte, los cambios de temperatura en la piel, también afecta un poco la señal, aunque varíen muy poco los grados[46].

2.2.6. Espectroscopia Fotoacústica.

Se basa en ondas ultrasónicas creadas por la absorción del tejido de la luz punzante[47]. Esto consiste en una onda continua, que es usada para la medición selectiva y sensible de glucosa, un haz de luz modulado en amplitud ilumina un medio absorbente [7]. Las ondas acústicas se generan a través del efecto fototérmico, y se propaga dentro del medio hasta alcanzar el transductor, la onda de presión se convierte en una señal eléctrica que puede someterse a procesamiento adicional. Además esta técnica implica también dos configuraciones en función de la secuencia de excitación óptica: la configuración de pulso (pulso óptico, ciclo de trabajo bajo) y la configuración de onda continua (amplitud modulada, haz óptico por una onda cuadrada y ciclo de trabajo del 50%). La configuración de la onda continua, permite mayor sensibilidad y es usado para detección de gases. En el caso de aplicaciones biomédicas, no es posible controlar la forma de la cavidad resonante (en un paciente), de modo que la respuesta del sensor va a cambiar en gran medida no solo de un paciente a otro, sino también para un paciente en el tiempo. En este mismo documento se desarrolla un nuevo protocolo basado en fotoacústica que no resuelve el problema de la dependencia de las dimensiones de la cavidad resonante pero se aprovecha de este fenómeno para conseguir mediciones de alta sensibilidad. Este método es equivalente a una medición de la velocidad acústica. Por lo que la respuesta depende de muchos parámetros distintos de la concentración de glucosa, como la temperatura y componentes de la sangre. También se propone un método basado en el coeficiente de absorción óptica que proporciona una respuesta dependiente de compuesto. La

combinación de las dos configuraciones puede proporcionar una medición selectiva y sensible de nivel de glucosa en sangre, de forma no invasiva continua[7].

A su vez ya se han reportado avances en esta técnica donde se han hecho análisis *in vitro* e *in vivo*, y con esto dar una herramienta más para la medición de glucosa en sangre. Los resultados *in vivo* a partir pruebas en glucosa, mostraron una buena correlación con las mediciones clínicas, pero indicaron que los factores fisiológicos y la variabilidad de persona a persona son importantes. *In vitro* las mediciones mostraron que la sensibilidad de la medición de la glucosa no se ve afectada por la presencia de analitos de sangre común, pero que no puede haber cambios sustanciales en los valores basales. Los resultados indican la necesidad de los datos espectroscópicos para desarrollar algoritmos para la detección de glucosa en la presencia de otros analitos[48]. Otro ejemplo de esta técnica se encuentra en el artículo presentado por Weiss et al.[49], donde se dan resultados prometedores. Se puede decir que este método superior a otros de espectroscopia de absorción, ya que tiene una sensibilidad más alta y su acoplamiento de dispersión[50].

2.2.7. Método por Electroodos.

Actualmente existen varios tipos de electrodos para obtener mediciones rápidas, precisas, reproducibles y altamente sensibles a la concentración de glucosa. Entre estos, tenemos los biosensores amperimétricos, que son los más usados por su alta selectividad y fabricación simple. En los cuales el flujo de electrones producidos en una reacción de reducción-oxidación, dan como resultado un potencial entre los 2 electrodos sumergidos en una solución de glucosa, esta es analizada y se mide cuantitativamente. Recientemente, polímeros conductores han entrado en el campo de la investigación, con sus cualidades de deposición fáciles y controlables. Entre ellos se encuentra el polipirrol, que cuenta con una alta estabilidad química a temperatura ambiente, fácil oxidación, y características de conducción eléctrica. Es un método de adsorción física y ofrece simplicidad y fácil preparación, mientras que la porosidad de la película permanece como un factor desafiante en la determinación de la carga de enzimas. En el cual se usa un electrodo nanoporoso para fabricar una película de polipirrol mediante la introducción de nanoporosidad artificial en la película del electrodo. El flujo de electrones consiguiente puede ser detectado como una

respuesta amperométrica y que puede ser usada para indicar la medida de glucosa. Mientras que el área de superficie efectiva de alta, proporcionada por el nanoporoso artificial del polipirrol acelera la detección de esta corriente. En conclusión la superficie nanoporosa de la película delgada de polipirrol mejora la adsorción de enzima y las características del sensor para una buena medición[51].

2.2.8. Espectroscopia Raman.

Otro de los métodos conocidos y estudiados es la espectroscopia Raman, llamada así por el físico Hindú Chandrasekhara Venkata Raman, quien en 1930 recibió el premio Nobel de física por el estudio de este fenómeno. El fenómeno inelástico de esparcimiento de luz permite el estudio de vibraciones y rotaciones moleculares[52]. Esta técnica es capaz de proporcionar una resolución a nivel de micras y la profundidad de resolver información bioquímica de tejidos biológicos[53], tales como la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo o a través del líquido acuoso del ojo, que se encuentra entre la córnea y la lente. Este método consiste en recoger eficazmente la dispersión Raman producida por una fuente incidente, en el que los fotones de origen colisionan con las moléculas, la fuerza de esas moléculas vibran, luego esas moléculas vuelven a emitir vibraciones en forma de luz[12]. Las longitudes de onda usadas para la fuente luminosa corresponden a los láseres de; Argón 488-514.5 nm, Kriptón 530.9-647.1 nm, Helio-Neón 632.8 nm, de diodo 785-830 nm y Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) 1064 nm, y van del azul al infrarrojo cercano en el orden mencionado[52]. Los fotones medidos tienen una mayor longitud de onda y una intensidad más baja (10 a 3 veces) que la luz original, por lo que se requieren periodos más largos de adquisición[54, 55].

Un estudio informa de las mediciones de glucosa en el humor acuoso, con una fuente láser de 785 nm. Sin embargo aún está en estudio, y se busca una forma de no dañar, ya que muestra un peligro térmico en las mediciones oculares[55]. Otro estudio reporta con éxito el uso de esta técnica por vía transcutánea para medir glucosa[56]. El agua no interfiere con los espectros Raman, ya que sus índices de dispersión son débiles, además la separación de señales es simple por que los espectros Raman son estrechos y tienen picos distintos, también cuenta con una buena correlación, incluso en presencia de las principales

sustancias que interfieren (urea y lactato)[36, 39]. Sin embargo la inestabilidad de la intensidad del láser y longitud de onda son una limitante[55]. Con esta técnica se puede obtener gran cantidad de información química, y en casos aislados información física sobre el material investigado[52].

2.2.9. Espectroscopia de Absorción.

Consiste en medir la intensidad de las radiaciones absorbidas o transmitidas a través de una sustancia o los tejidos biológicos, en función de la longitud de onda de un haz infrarrojo incidente. Ya que las moléculas tienen una frecuencia de oscilación dependiendo de los enlaces presentes, por esto y otros factores se ubican en la zona Cercana al Infrarrojo (NIR, por sus siglas en inglés NearInfrared), por lo que también es conocida como espectroscopia infrarroja[1, 39].

Muchos de los instrumentos médicos, para la formación de imágenes por resonancia magnética y espectroscopia, se basan en la interacción de la radiación electromagnética con fluidos y tejidos corporales. La misma premisa aplica para la espectroscopia de infrarrojo[57].

2.2.10. Método de Espectroscopia por Infrarrojo.

La región infrarroja se encuentra entre $12800-10\text{ cm}^{-1}$, y se divide en tres zonas; IR cercano de $12800-4000\text{ cm}^{-1}$ y su longitud de onda va de $780-2500\text{ nm}$, el IR medio (MIR, por sus siglas en inglés Mid-Infrared) de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ y su longitud de onda de $2500-5000\text{ nm}$, mientras que el IR lejano que va de $400-10\text{ cm}^{-1}$ con una longitud de onda de $5000-15000\text{ nm}$, estos niveles no se encuentran establecidos universalmente[1, 14]. La espectroscopia IR cuenta con una ventaja la cual le permite analizar cualquier muestra independientemente del estado en el que se halle, por ejemplo; gases, líquidos, polvos, pastas, etc. Para obtener el espectro IR se tiene que pasar radiación a través de la muestra y se determina que fracción de la radiación incidente ha sido absorbida, y por lo cual se provoca alguna alteración. Esta alteración es relacionada con los cambios en el estado vibracional de las moléculas. El espectro vibracional es considerado una propiedad única física y como tal una “huella dactilar” que puede ser usada en la identificación y

comparación con espectros de referencia[14, 58]. Para el NIR el nivel de penetración en la piel es alta, y a pesar de que la influencia del agua es débil, se extiende una amplia gama de frecuencias, mientras para el MIR se presentan una señal superior al ruido, y es menos afectado por el agua, sin embargo su nivel de penetración es menor[36]. Se ha buscado identificar picos y regiones de absorción que respondan a la variación de la concentración de glucosa sin interferencias en los espectros NIR y MIR, estos han dado como resultado regiones de 1130 a 990 cm^{-1} para el MIR con un pico de 1042 cm^{-1} , y una región de 7700 a 4000 cm^{-1} para el NIR. Sin embargo aún se debe estudiar más acerca de estas regiones y analizar su comportamiento ante la sangre y en simuladores de tejido[59].

Cabe mencionar que la espectroscopia de absorción (espectroscopia NIR) cuenta con propiedades ideales para la medición no invasiva de la glucosa. Esto porque representa una ventana óptica entre la región de absorción del haz visible por la sangre y los pigmentos de la piel, como también la absorción del agua es predominante, por lo que las longitudes de onda son mayores[60].

2.2.10.1. Espectroscopia MIR.

Consiste en una dispersión reducida y una absorción incrementada, esto a longitudes de onda más altas, las bandas espectrales del MIR producidas por la glucosa son más nítidas que las de NIR, también se limita a una escasa de penetración, ya que puede atravesar la piel unas cuantas micras[61], por lo que, la reflexión total atenuada, se basa en un haz de luz guiado a través de un cristal por reflexión total, el cual se usa para el aumento de la penetración de la luz en la muestra[39]. Para medir la glucosa, se realiza al colocar un cristal sobre la piel y usando un aceite, donde se crea un campo electromagnético por la luz reflejada al medir la glucosa en el fluido intersticial en dermis[62]. Con esta técnica se ha buscado medir la glucosa en la piel del dedo o mucosa oral[39].

2.2.10.2. Espectroscopia NIR.

La espectroscopia NIR mide la intensidad de la radiación transmitida o absorbida por medio de una sustancia, esto en función de la longitud de onda del haz infrarrojo incidente. Las moléculas tienen frecuencias oscilantes de acuerdo a los enlaces presentes y

las cuales no son armónicas estrictamente, ya que presentan sobretonos ubicados en la zona NIR. Los cuales están constituidos de enlaces de carbono, nitrógeno y oxígeno con hidrogeno. Traslapos de bandas débiles y anchas con líneas base aleatorias se muestran en el espectro NIR de un sistema acuoso[60].

La absorción en los tejidos se debe a los cromóforos naturales, como el pigmento hemo de la hemoglobina, bilirrubina y mioglobina, el pigmento de la melanina y los pigmentos de citocromo de la cadena respiratoria en la mitocondria, como también cromóforos adicionales usados en terapias fotodinámicas. Mientras que la dispersión en los tejidos se debe a discontinuidades en el índice de refracción a nivel microscópico, como las interfaces acuosas de lípidos de membrana de los alrededores como dentro de la célula o fibrillas de colágeno dentro de la matriz extracelular[63].

Hoy en día el método NIR es muy estudiado y usado como método no invasivo de medición de glucosa, esto es debido al agua, ya que es el componente principal que interactúa con el NIR en el organismo, en el caso de muestras de sangre para detectar glucosa, los cambios en la absorción y dispersión de la luz son debidos a las cualidades propias de la glucosa y a la cantidad de moléculas de agua que se reemplazan por las moléculas de glucosa en el camino óptico al ser seguido por la luz incidente en el organismo[1].

Este método puede procesar las señales ópticas transmitidas y/o reflejadas por el estrato córneo, dermis, epidermis, tejido subcutáneo, fluido intersticial, y vasos sanguíneos, independiente uno de otro. Cada uno de estos tiene propiedades particulares ópticas, como también concentraciones interferentes y de glucosa. Por lo que la medición de glucosa en sangre puede variar según el lugar del cuerpo donde se haya tomado la medición, ya que depende de las propiedades vasculares del tejido[50].

La piel es la principal barrea de protección del cuerpo, ante una perdida excesiva de agua, daño celular por radiación ultravioleta, la entrada de sustancias peligrosas, etc. La piel está compuesta por epidermis y dermis, también de tejido subcutáneo como musculo y grasa[64]. La epidermis tiene un espesor de 0.1mm aproximadamente, y se divide en varias

capas o estratos: córneo, granuloso, espinoso y basal. El estrato córneo es la capa externa con un espesor de 15-20 μm de aproximadamente, y sus células constantemente se sueltan del cuerpo. Estas consisten de 15 a 25 capas de aplanados, corneocitos hexagonales embebidos en una matriz lipídica intercelular. La capa cornea es el principal obstáculo, ante los métodos de espectroscopia, ya que tiene una naturaleza lipofílica densa[65].

La glucosa es el sustrato primordial para la actividad metabólica, mientras que las enzimas que metabolizan glucosa se encuentran en la epidermis[64]. Esta capa de piel es avascular, por lo cual recibe los nutrientes por difusión a través de la dermis subyacente. La glucosa se encuentra en el espacio intersticial e intracelular[66], y es formada en el estrato granuloso-corneo a través de una interface enzimática de la descomposición de ceramidas[67]. La dermis es de 1mm de espesor, y contiene colágeno, fibras elásticas, vasos sanguíneos y nervios, también folículos pilosos y glándulas sudoríparas[64].

La dilatación o constricción de los vasos sanguíneos de la piel es controlada por el sistema nervioso autónomo en respuesta al cambio de temperatura, estrés, y/o entradas bioquímicas. Las mediciones de glucosa en la piel pueden ser afectadas por los cambios en la microcirculación de la misma, edad, enfermedad, etc.[64]. Como también las variaciones en la concentración de glucosa alteran la resistencia dieléctrica, polarizabilidad y permitividad del tejido subcutáneo, por lo que se podrán dar respuesta en la absorbancia, reflexión, y refracción en la radiación NIR[68].

La absorción y dispersión rigen las propiedades ópticas de la piel, y se combinan para atenuar la luz que atraviesa el tejido, hay que mencionar que una fracción de la luz total que incide no se dispersa, es decir, no cambia la dirección de propagación. La otra porción que atraviesa se dispersa cuando el tamaño de las partículas de dispersión y la longitud de onda del haz incidente son del mismo orden de magnitud. La dispersión se origina cuando el haz atraviesa la frontera entre dos medios con diferentes índices de refracción. En términos de un coeficiente de dispersión, las propiedades de dispersión de un tejido se expresan de manera similar a la absorción. Y juntos, la absorción y los coeficientes de dispersión determinan el coeficiente de atenuación eficaz de la luz en un tejido dado[64].

En general, el estrato córneo y la epidermis representan una capa de absorción de luz, donde se encuentran pigmentos específicos para fotoprotección ultravioleta. No obstante para nuestro caso, a longitudes de onda en el infrarrojo cercano, la transmitancia de luz es de 90 a 95% a través del estrato córneo y la epidermis, y este porcentaje es independiente de la pigmentación de la piel[69]. En el caso de la dermis, la dispersión de la luz es más importante, ya que sus estructuras de dispersión son más prominentes por las fibras de colágeno y elásticas, aproximadamente representan la mitad de la fracción de volumen. El fluido intersticial representa el 90% aproximadamente, donde el resto constituye a células y vasos sanguíneos. De los cuales, son los principales responsables de la absorción de luz en longitudes de onda inferior a 600 nm. Más allá de este umbral, existe un fuerte decremento en la absorción por la hemoglobina y los pigmentos de la piel, además una menor dispersión dérmica, esto permite una penetración significativa del haz rojo y la radiación NIR. La longitud de onda óptica más penetrante es de 1150 nm, en la que alrededor de un cuarto de la radiación incidente atraviesa toda la dermis[69]. Por lo que, la absorción por el agua llega a ser significativa, y la región llamada “ventana óptica” de la piel va de 600- 1300 nm. Sin embargo, esta gama de longitud de onda, no contiene mucha información específica para la glucosa, y el rango NIR por encima de 1300 nm, donde las bandas de absorción específicos de glucosa son evidentes. Hay que mencionar que entre 1520 y 1850 nm, la dispersión y absorción de agua y grasa son predominantes, y entre 2000 y 2500 nm la absorción domina, con grasa, agua y proteína de los absorbentes primarios[70].

Como se mencionó anteriormente, los tejidos biológicos están constituidos por diversos compuestos, estos absorben radiación, y se conocen como cromóforos, y cada uno de estos tiene un espectro único. Esto quiere decir que dependiendo de la concentración de estos en el tejido será la absorción de radiación en una longitud de onda dada[71]. Como también tienen una determinada concentración de glucosa, ya que varía según las propiedades vasculares de los tejidos[50].

La sustancia más abundante en el cuerpo humano es el agua, y va de un 60 a 80% de la masa total del cuerpo, su contenido en el tejido biológico varía según el tipo de piel,

sexo y edad. El agua se considera uno de los cromóforos más importantes en mediciones espectroscópicas de tejido, debido a su concentración en estos[71]. Hay que mencionar que el agua se encuentra ligada con biomoléculas, iones y puentes de hidrógeno, lo que la clasifica en 3 tipos; enlace débil, enlace fuerte y agua no enlazada. Lo que da como resultado disimilitudes en los espectros del agua enlazada y no enlazada[72]. El agua tiene una longitud de onda que va de 200 a 900 nm, esto quiere decir que muestra una ventana transparente o de baja absorción. Mientras que la hemoglobina en esta región presenta sus bandas de absorción más intensas[73].

La hemoglobina constituye del 40 al 45% del total de la sangre, y es transportada por los eritrocitos, es responsable del transporte de oxígeno a todo el cuerpo y atrapar gases al exhalar como el dióxido de carbono. La hemoglobina presenta dos estados en el espectro NIR uno diferente al otro, esto es, debido a que la hemoglobina está formada por Globin, una proteína, la cual esta enlazada a cuatro grupos hemo, tienen una estructura de anillo, y contiene un átomo central de hierro (Fe^{2+}). La molécula de la hemoglobina esta 100% saturada cuando transporta 4 moléculas de oxígeno, Si la hemoglobina esta oxigenada se denomina oxihemoglobina (HbO_2) y desoxihemoglobina (Hb) cuando no se encuentra unida a oxígeno[73]. Los fosfolípidos, son lípidos que forman parte de la membrana celular, por lo que se encuentran en cada órgano, sin embargo los triglicéridos son los que constituyen la mayor cantidad y se encuentran en el tejido subcutáneo. La concentración de lípidos varia con la edad, en la subdermis, va de 23 a 47% recién nacidos y para adultos de 68 a 87%[71].

Un dispositivo de espectroscopia dinámica en combinación con la espectroscopia cercana al infrarrojo, puede determinar de forma no invasiva la composición de sangre en arterias, esta técnica elimina las interferencias de condiciones de discrepancia y medición. En el hardware, se encuentra un amplificador logarítmico que convierte la onda del pulso fotoeléctrico a un pulso logarítmico, esta modificación comprime el rango dinámico del sistema y facilita la adquisición de señal. El software, está basado en la transformada rápida de Fourier (FFT, por sus siglas en ingles Fast Fourier Transform). La función de FFT a la relación señal - ruido, mejora la resolución del análisis del espectro[74].

En el artículo de Maruo et al.[75], se informa de un ensayo *in vivo* con NIR sobre la piel, suponiendo que el contenido de glucosa en el tejido dermis da las variaciones en la glucosa en sangre. Esto dirigido al estrato córneo, el cual actúa como una interferencia en el tejido de la piel. Por lo que, se desarrolló un método de espectros de tejidos dermis, lo que permite obtener una mejor calidad de espectros para un ensayo exacto de glucosa en sangre. La medición selectiva de los espectros de dermis se realizan usando una sonda de fibra óptica y un detector, separados por 0.65 mm sobre la superficie de la piel, y se usó un rango de longitud de onda de 1500 a 1600 nm. La trayectoria de la luz en el tejido de la piel se simuló por el método de Monte Carlo, dando como resultado la incidencia sobre la dermis, sin embargo, como la señal de absorción de glucosa en el tejido humano es extremadamente pequeño, por lo que la calidad del espectro es crítica para un ensayo fiable. Por la forma de la trayectoria óptica simulada se sugirió una reducción de ruido resultante del estrato córneo. Lo anterior se probó en un paciente con diabetes tipo 1, se obtuvo que el coeficiente de correlación entre el contenido de glucosa en sangre predicha por el espectro NIR y los medidos por el pinchazo del glucómetro, fueron de 0.928 mientras que el estándar de error predicha por el NIR fue 32.2 mg/dL. Con esto se demostró el potencial del método no invasivo NIR, como la viabilidad de trabajar con fibra óptica.

La necesidad de que se proporcione información clínica, exacta, precisa en el rango de los valores encontrados, de bajo costo, tiempo de análisis rápido, en una operación de rutina, fiable, robusto, y de fácil manejo, son criterios que la espectroscopia cercana al infrarrojo le han dado pie a satisfacer muchos de estos criterios. Otras de las ventajas de este método es que no necesita de reactivos, es rápido y no destructivo, por lo que lo hace adecuado para tejidos que dispersan la luz o son complejos en su composición y homogeneidad[76].

Hoy en día hay estudios donde se demuestra que la banda de absorción característica de la glucosa se encuentra alrededor de 1600 nm, con lo cual se predice el nivel de glucosa en la sangre, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*[77]. En el caso de muestras *in vivo*, la espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS por sus siglas en inglés, NIR-spectroscopy) mide una señal promediada de un volumen de tejido heterogéneo que

incluye sangre, líquido intersticial, como también glucosa en compartimientos intracelulares de músculo, grasa y tejido conectivo. Sin embargo, la glucosa en plasma es la fuente mayor de información espectral[78].

Rosenthal et al.[17], habla de un instrumento de análisis para medición de glucosa en la sangre por NIR en vena o arteria de una persona, en ésta patente se proporcionan los métodos para el análisis cuantitativo de la señal, incluyendo las etapas de incidencia de energía del NIR en la sangre, como la que sale de la materia. El detector que se utiliza se encuentra en el intervalo de 600 a 1110 nm aproximadamente, y al detectar la señal, la procesa y proporciona una señal indicativa de la glucosa que está presente en la sangre. Sin embargo la señal que se incide es de una longitud de onda aproximadamente de 980 nm. Algunos de los métodos que se utilizan son el principio de transmisión NIR y el principio de interactancia de NIR. Éste instrumento fue probado en dedo y muñeca, en el caso del dedo el espesor del sujeto fue cuantificado mediante la instalación de un potenciómetro entre las falanges de una de las pruebas, la salida que arrojó el potenciómetro es el indicativo del espesor buscado. Este instrumento no se limita a dedo o muñeca, también se puede analizar otras partes del cuerpo, solo se calcula el algoritmo para calcular la concentración o concentraciones que constituyen la sangre con respecto al NIR.

También en la patente presentada por Rosenthal[18], se muestra un instrumento que analiza cuantitativamente por NIR similar al anterior sin embargo en este instrumento le añaden un equipo ligero, de mano con una unidad de almacenaje de información que se puede sustituir. Los datos almacenados pueden incluir una serie de lecturas de glucosa y constantes de calibración para personalizar en el uso individual.

Fard et al.[79], proponen el uso de láseres emisores de superficie de cavidad vertical térmicamente sintonizables ($2.3 \mu\text{m}$) para obtener espectros de absorción de la sangre, por medio de la técnica de mínimos cuadrados parciales (MCP), para determinar la concentración de glucosa a partir de los espectros obtenidos en soluciones acuosas de glucosa. Ya que se requiere encontrar una correlación entre el espectro y las concentraciones de glucosa, así que se usa la técnica MCP para estimar los coeficientes de

regresión a partir de una muestra de datos, y construir un modelo que se puede usar para hacer predicciones de nuevas observaciones.

Como se ha mencionado la NIRS puede ser usada para el análisis de biofluidos. No obstante, debido a problemas de interferencia, calibración y pobre intensidad de señal, aun no son muy precisos, por lo que se realizó un sensor implantable basado en pequeños emisores laser en superficie de cavidad vertical de baja potencia. Donde se encuentran 2 bandas de longitud de onda que ha mostrado prometedora correlación entre el espectro de absorción y la concentración de glucosa, una de la cual es de 2.0-2.5 μm y ha mostrado ser muy eficaz para predecir las concentraciones de glucosa. También hay que mencionar que la glucosa tiene varias bandas de absorción (1.67, 2.13, 2.27, 2.33 μm), que surgen de la combinación de la vibración molecular con C-H y O-H. Lo que da como resultado un espectro de absorción muy amplio que abarca la totalidad de 2 a 2.3 μm . Por lo que en este estudio se experimentó y dio como resultado un rango clínico mayor de 50-300 mg/dL de concentración de glucosa[79].

Se ha demostrado que la espectroscopia NIR es viable para la medición de glucosa en tiempo real, sin embargo también hay que trabajar en la comprensión óptica de tejido y el tiempo de longitud de onda y la luz incidente se propaga en el tejido. También se han llevado a cabo pruebas de tolerancia de glucosa para tener una predicción más exacta de la glucosa en la sangre[80].

2.3.COMPARACIÓN DE MÉTODOS NO INVASIVOS.

A continuación se presenta una tabla en la cual se muestra las ventajas y desventajas de los métodos de medición no invasivos como su zona de medición y región espectral:

Tabla 2.1 Métodos de medición de glucosa no invasivos.

Método	Sitio de Medición	Región Espectral	Ventajas	Desventajas
<i>Cromoscopia</i> [8, 36, 50]	<i>In- vitro</i>	800-1300 nm	La respuesta corresponde al desplazamiento de agua por las moléculas de glucosa disueltas.	Cambio en la absorción de los tejidos. Respuesta crítica, afecta la selectividad de la medición.
<i>Ultrasonido</i> [37, 38, 39]	<i>In-vitro</i> Piel de Rata	940 nm	Resultados preliminares <i>in vivo</i> han descrito la predicción de los niveles de glucosa en ratas.	Mínimamente invasivo, crea microporos en la piel. Errores experimentales.
<i>Microondas</i> [9]	Dedo.	No Especificado	Tamaño compacto, linealidad y rentabilidad. Bajo costo.	La respuesta del filtro depende de la permitividad del sustrato.
<i>Polarimetría</i> [42, 50, 81]	Humor Acuoso Retina	633 nm	Utiliza la luz visible. Los componentes pueden ser miniaturizados. Reducción de los efectos de confusión y en la estabilidad y la repetitividad de las mediciones. Bajo costo.	Medición afectada por la dispersión en el tejido, pH, y temperatura. Falta de especificidad con moléculas como la albúmina y ácido ascórbico. Movimiento de ojos y equipo generan errores. Exposición directa de la luz a los ojos causa problemas. Retraso en la glucosa en sangre y humor acuoso por 5 min aprox.
<i>Tomografía de Coherencia Óptica (TCO)</i> [10, 11, 45, 82]	Antebrazo	1300 nm	No afectado por; urea, fuerza iónica de NaCl, KCl, temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial o el hematocrito.	Sensible al movimiento y tejido heterogéneo.
<i>Espectroscopia Fotoacústica</i> [11, 50]	Dedo Antebrazo Humor-Acuoso	1100-2100 nm	No le afecta la fuerza iónica. Mayor sensibilidad y mejor respuesta fotoacústica de sangre, en comparación con el agua.	Afectados por dispersión en los tejidos. Sensible a las interferencias químicas de moléculas biológicas e interferencia física de cambios de temperatura y presión. Instrumentación está hecha a medida, costoso y sensible a parámetros ambientales.

Continuación de la **tabla 2.1** Métodos de medición de glucosa no invasivos.

Método	Sitio de Medición	Región Espectral	Ventajas	Desventajas
<i>Método por Electroodos</i> [51]	<i>In vitro</i>	No Especificado	Más usados, alta selectividad, fabricación simple. Controlable.	Instrumentación costosa y complicada.
<i>Espectroscopia Raman</i> [83]	Piel Ojo	514 nm 647 nm 830 nm	Mayor nitidez y menos picos superpuestos. Sin interferencia de luminiscencia y fluorescencia. Menor interferencia debida al agua. Espectros menos sensibles a los cambios de temperatura.	Tiempo de estabilización y adquisición espectral más largo. El espectro es afectado por la densidad y espesor del tejido. Inestabilidad en la longitud de onda y láser. La fuente de poder debe mantenerse baja para evitar lesiones. La relación señal-ruido se reduce significativamente.
<i>Espectroscopia MIR</i> [39, 61, 62]	Mucosa-Oral Piel Dedo	2500-5000 nm	Picos más nítidos.	Poca penetración a través de la piel.
<i>Espectroscopia NIR</i> [83, 84]	Labio Lengua Mucosa-Bucal Mejilla Antebrazo Dedo Lóbulo de la Oreja	780-2500 nm	Penetración en la piel de 1-100 mm. Alta sensibilidad de detectores y fotoconductores NIR. Señales de alta energía, en comparación con la espectroscopia MIR. Medición en tiempo real. Bajo costo.	Parámetros físicos como la variación en la presión, la temperatura y los parámetros químicos, triglicéridos y albúmina, pueden interferir en la medición de la glucosa.

De esta tabla sobresale el método de la espectroscopia NIR, la cual tiene más zonas corporales de estudio, y es el método más estudiado, y se puede combinar con otros métodos para una mejor correlación en la detección de glucosa. Otro de los métodos más investigados es la espectroscopia Raman, sin embargo la piel como muestra para estudio aún se sigue investigando. Se requieren modular la intensidad del láser o puede causar lesiones. Como también se tiene que mejorar el tiempo de adquisición espectral.

El método por electrodos, cromoscopia, microondas y ultrasonido, son métodos relativamente poco estudiados, y su costo como complejidad son una desventaja. El método de TCO tiene poco margen de error en sus análisis, sin embargo es sensible al movimiento y factores exteriores, además es complejo en instrumental. La polarimetría, la espectroscopia fotoacústica son métodos con un amplio campo de análisis con respecto al ojo y humor acuoso, se debe de tener cuidado en la incidencia del haz o podría causar lesiones. La espectroscopia MIR es un método fiable y tiene poco ruido en la señal de salida, sin embargo su limitante recae en la escasa penetración de este al incidir en la muestra.

Respecto a la zona corporal para elegir una muestra, y aplicar alguno de estos métodos, es claro que la elección dependerá de la facilidad en que se toma la muestra, como también de su repetitividad. Sin embargo, aún no hay una parte del cuerpo que cumpla de forma ideal con estas características, no obstante es posible adecuar los métodos y protocolos, de tal forma que aumente la precisión en la respuesta.

Capítulo 3.

ANÁLISIS DE DAÑO POR TENSION EN EL LÓBULO DE LA OREJA POR UN CLIP LOBULAR.

Con la premisa de esta tesis acerca de la diabetes mellitus, que es un problema de cada día, cada vez mayor en el mundo; y que requiere la supervisión y control constante de regular la glucosa. Se pretende implementar un método de medición no invasiva, que evite el daño en el tejido del dedo y afecciones colaterales que esto pueda causar.

Como ya se ha mencionado antes, hoy en día existen múltiples métodos no invasivos para la medición del nivel de glucosa en el uso de diferentes partes del cuerpo; Por lo que también se realizó una búsqueda sobre los diferentes clips lóbulo de la oreja para medir la glucosa y la oximetría, esto con la finalidad de enfocarnos en una zona del cuerpo factible para medir la glucosa en sangre. Harman-Boehm et al.[85], diseñaron un dispositivo tipo pinza que mide la glucosa en el lóbulo de la oreja. Esta medición tarda aproximadamente un minuto; Por otra parte Harris et al.[86], desarrollaron un dispositivo similar; no obstante, su tiempo de medición es de 2 minutos. Abdallah et al. [87], hace una comparación entre un sensor de lóbulo de la oreja con un sensor de dedo, en la que llegó a la conclusión de que el sensor de lóbulo de la oreja obtiene una medición más precisa de la concentración de hemoglobina total y la saturación de oxígeno fraccional (SaO₂).

Existen patentes de medición de la glucosa y/o mediante oximetría utilizando un clip ajustable al lóbulo de la oreja, tales son: EE.UU. 6681128 B2[88], US 20070197881 A1[89], US 8022366 B2[90], US 20040152961 A1[91], US 5671301 A[92], US 20110137141 A1[93], US 7356364 B1[94] y US 8235897 B2[95].

Para diseñar un dispositivo lobular es necesario conocer acerca de la anatomía de la oreja, así como las propiedades mecánicas del tejido lobular y las del material, ya que con el que se manufacturará el clip, amén de la fuerza aplicada por el clip sobre el lóbulo de la oreja.

La oreja está constituida por cartílago auricular, ligamentos, músculos y un revestimiento cutáneo. El cartílago de la oreja, es una lámina delgada y elástica que ocupa su extensión, con excepción del lóbulo. Reproduce exactamente todos los relieves de la oreja; por delante, la espina del hélix, que se continúa con la raíz del hélix, y hacia atrás, la cola del hélix y el antihélix, separada del antitrago por la fisura antitragohelicina, ver figura 3.1. En su porción media, el surco transversal del antihélix separa la saliente de la concha de la saliente de la fosa triangular. Los músculos auriculares, carecen de valor funcional. La piel es delgada y lisa, cubriendo por sus dos caras al cartílago de la oreja, reproduciendo los relieves. El tejido celular subcutáneo está representado en su cara medial por un tejido relativamente laxo, pero en su cara lateral es más compacto. Por otra parte el lóbulo de la oreja es una formación blanda, la cual está compuesta por tejido conectivo duro y adiposo, lo que da una sensación suave y una firmeza elástica, además tienen un suministro abundante de sangre[96, 97].

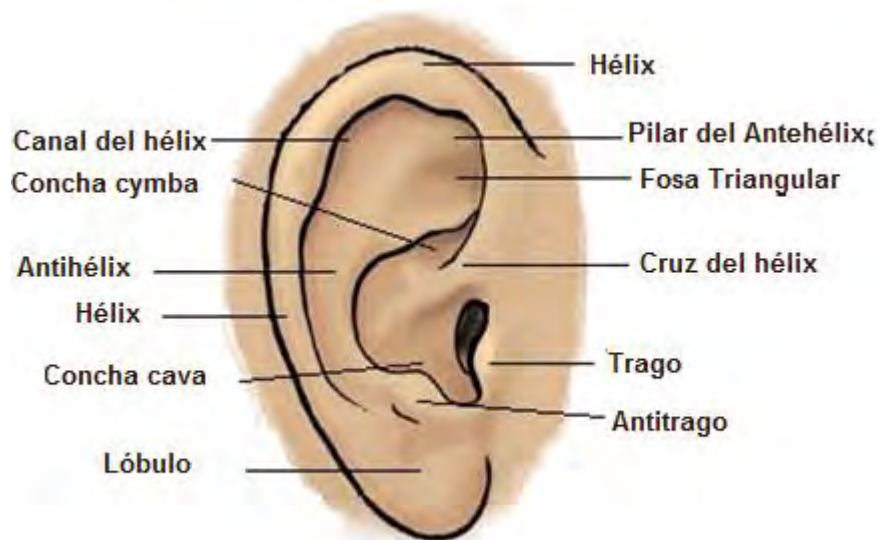


Figura 3.1 Anatomía del pabellón de la oreja.

Se sabe que las propiedades mecánicas determinan el comportamiento de los materiales al encontrarse con esfuerzos mecánicos. Para el diseño es importante considerar estas propiedades, ya que el funcionamiento y desempeño dependen de la capacidad de los materiales para resistir deformaciones bajo los esfuerzos en los que se tengan que enfrentar[98]. Las propiedades mecánicas de los tejidos del cuerpo humano no son fáciles de cuantificar y requieren de experimentación especializada de acuerdo a lo que se quiera analizar. Para la aplicación de modelos numéricos y simulaciones es necesaria la información de las propiedades mecánicas para obtener una medida objetiva y registrable[99].

Estudios han dado datos acerca del lóbulo de la oreja tales como laxitud (L), deformación elástica (DE), deformación viscoelástica (Vdef), rigidez (R), energía (En), recuperación elástica (RE), radio viscoelástico (VER), módulo de Young (E) [100], ver tabla 3.1.

Tabla 3.1Propiedades mecánicas de oreja y lóbulo de la oreja, modificada de Beatty[100].

	L (mm)	DE (mm)	Vdef (mm)	R (kPa/mm)	En (kPa-mm)	RE (%)	VER	E (kPa) max	E (kPa) min
Oreja	0.16 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.11 ± 0.005	40.00 ± 0.78	5.70 ± 0.23	47.00 ± 1.08	0.21 ± 0.005	23.20	6.40
Lóbulo de la oreja	0.39 ± 0.03	1.06 ± 0.03	0.19 ± 0.006	25.30 ± 0.77	9.30 ± 0.24	28.00 ± 1.08	0.19 ± 0.005	26.82	9.87

Hoy en día, se ha dado la pauta a utilizar nuevos métodos no invasivos para medir signos vitales, por ejemplo los sensores tipo clip para lóbulo de oreja, utilizados para oximetría. Sin embargo se corre el riesgo de ocasionarse daño en el tejido lobular (ulceras), debido a la presión ejercida por estos dispositivos en la zona[101].

3.1.DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Mediante COMSOL Multiphysics 4.4 se realizó un análisis de elementos finitos. Se generó una geometría la cual consistió en dos cilindros; el primer cilindro con radio de 7

mm, similar al de Goodell[101], para simular el clip que haría contacto sobre la superficie de la oreja, mientras que el segundo se le asignó un radio de 10 mm considerando un tamaño medio de lóbulo de la oreja de 20 mm, con la finalidad de simular el lóbulo de la oreja.

Este segundo cilindro representa un lóbulo de la oreja genérico, también, tenemos en cuenta las propiedades mecánicas utilizando el parámetro de la tabla 1, para hacer un análisis de la distribución de la tensión causada en el lóbulo de la oreja debido a la fuerza aplicada por el clip. Con base en los parámetros extraídos del artículo de Goodell[101], se consideró una fuerza de 1.07 N como una condición de contorno. La malla de elementos finitos completa consta de 148 512 elementos del dominio, 9 492 elementos de borde, y 482 elementos de borde, véase figura 3.2.

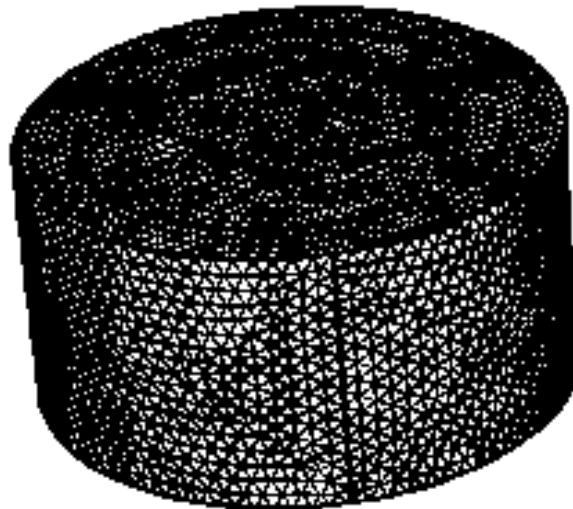


Figura 3.2 Sistema de Clip Lobular mallado por elemento finito mediante COMSOL.

Tres clips con diferente radio se parametrizan de la siguiente forma: $r_1 = 7$ mm, $r_2 = 7.849$ mm y $r_3 = 9$ mm, con el fin de comparar la distribución de la tensión en el lóbulo de la oreja.

3.1.1. Resultados

Se obtuvieron las curvas de tensión de Von Mises a lo largo de la longitud del arco lóbulo de la oreja. La línea verde representa las condiciones de estudio de Goodell[101], al mismo tiempo se representa el límite entre el daño tisular y el tejido sano. También se puede observar que los valores máximos de tensión se encuentran en el centro de la pinza de lóbulo de la oreja, por lo que se supone que el daño tisular se desarrollará desde el interior hacia el radio exterior del clip.

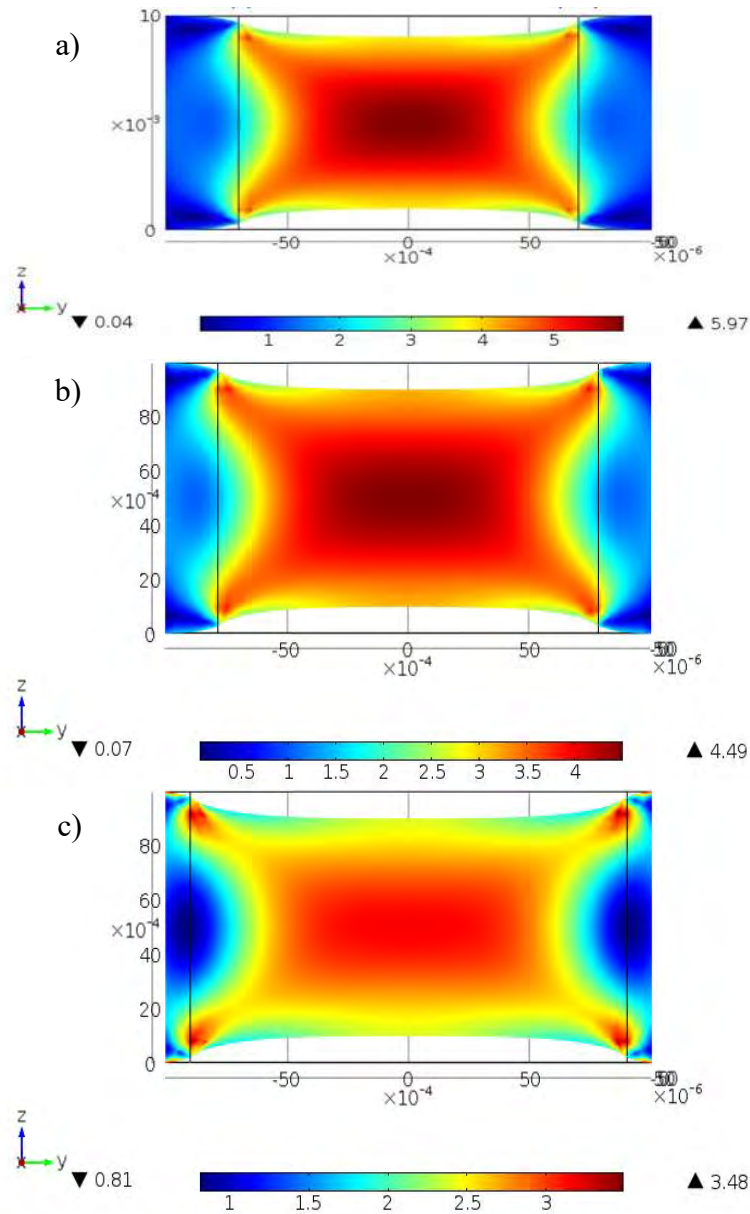


Figura 3.3 Superficie: Tensión de Von Mises (kPa) para: a) R1 = 7 mm, b) r2 = 7.849 mm, c) R3 = 9 mm.

Los resultados obtenidos a partir de la configuración del radio del clip muestran, la deformación la superficie del lóbulo por una fuerza aplicada de 1.07 N. En la figura 3.3 secciones (a) y (b) se puede observar un mayor daño tisular, de modo que a un radio mayor en el clip hay menos daño al lóbulo de la oreja, como se muestra en la sección (c). En la figura 3.4 la línea verde representa el límite entre el posible daño tisular y el tejido sano.

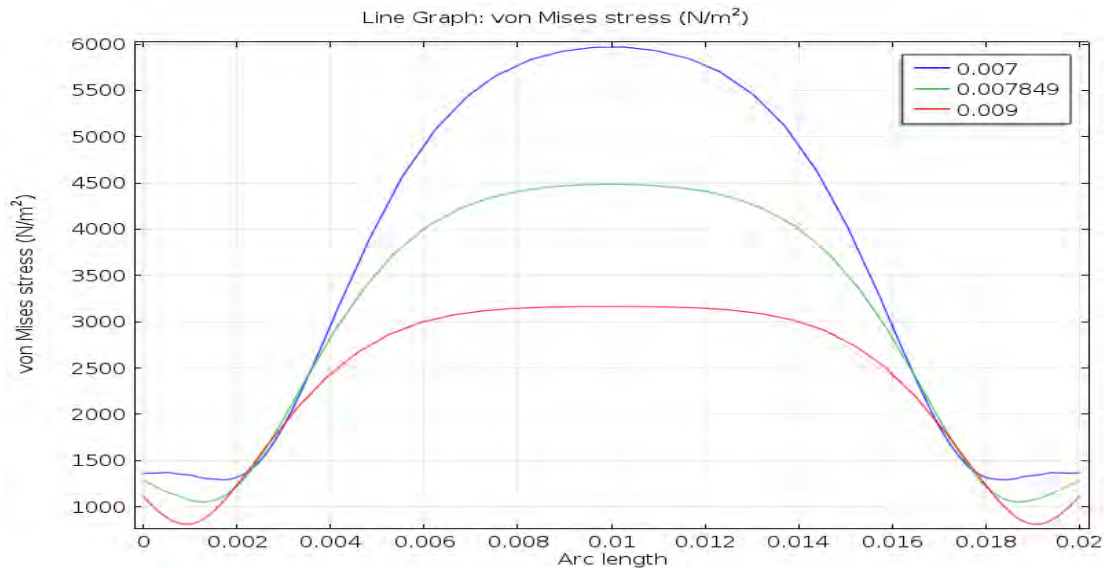


Figura 3.4 Curvas de esfuerzos de Von Mises a lo largo de la arco de longitud del lóbulo de la oreja.

3.1.2. Discusión

Actualmente existen unidades de cuidados intensivos, en las cuales los pacientes están en alto riesgo de úlceras por presión, en especial los pacientes que experimentan estados de baja perfusión en los que se emplea a menudo la oximetría de pulso en la oreja. La investigación ha demostrado que estos dispositivos no presentan un riesgo de desarrollar úlceras por presión, contando con medidas de enfermería, como la rotación del sitio de la sonda de oximetría de pulso, una evaluación periódica de la piel, y evitar la colocación en el tejido dañado. Es necesaria una investigación adicional para evaluar la asociación entre los oxímetros de pulso lóbulo de la oreja y las úlceras por presión relacionadas con el dispositivo.

Goodell[101] encontró que el radio de 7.849 mm producirá daños en los tejidos durante los períodos de uso prolongado, en la que el valor máximo de estrés es de 4500

N/m^2 se encuentra en el centro del clip del lóbulo de la oreja. Además, tenemos una fuerza de 1.07 N al valor del radio de aproximadamente 7 mm, dando como resultado un mayor esfuerzo, lo que significa una generación de daños en el tejido del lóbulo de la oreja. Para el radio de 9 mm del clip se espera que no se produzcan daños en el tejido. Es necesario hacer observaciones en pacientes con clips en el lóbulo de la oreja con radios más grandes de los que se estudiaron en Goodell[101].

3.2. ANÁLISIS DE ESFUERZOS INDUCIDOS EN EL LÓBULO DE LA OREJA POR UN SENSOR TIPO CLIP MEDIANTE ELEMENTO FINITO

También se realizó un análisis de esfuerzos mediante elemento finito por medio de Ansys, a continuación se describe el método.

3.2.1. Descripción del Método

Por medio de imágenes médicas públicas obtenidas de internet (https://mri.radiology.uiowa.edu/visible_human_datasets.html), se desarrolló un análisis por elemento finito, por lo cual estas imágenes fueron segmentadas en 3DSlicer 4.3.1, y exportadas en formato *.igs*, estas imágenes a su vez fueron procesadas por medio de Solidworks, para corregir errores que no permitieran el correcto análisis en Ansys. A continuación se importaron en Ansys Workbench 15.0 donde se le dio una topología virtual a la imagen (ver Figura 3.5a), ya que la original contaba con muchas caras que hacía el análisis más lento y una malla no adecuada. Se malló con un método de tetraedros y un tamaño máximo de elementos de 2.8 mm y 1.5 mm como mínimo. Después se le aplicó el método de “BodySizing” tipo esfera con un radio de 14 mm y elementos de 0.5mm en el lóbulo de la oreja, esto para tener un grano más fino en el punto de análisis. Dando como resultado 285 883 nodos y 205 569 elementos (ver figura 3.5b).

Como condiciones de frontera se fijó la zona de la oreja insertada en el cráneo, es decir se impuso en desplazamiento en X, Y y Z de cero, para esta área mencionada. Para el lóbulo de la oreja se aplicó una fuerza de 1.7 N tanto en la cara posterior como en la anterior. Siendo esta la fuerza promedio ejercida por los clips de oximetría reportada por

Goodell [101]. Se asumió un clip de forma circular con un diámetro de 14 mm. Y como características se consideró un módulo de Young para el lóbulo de la oreja de 26.8 kPa promedio.

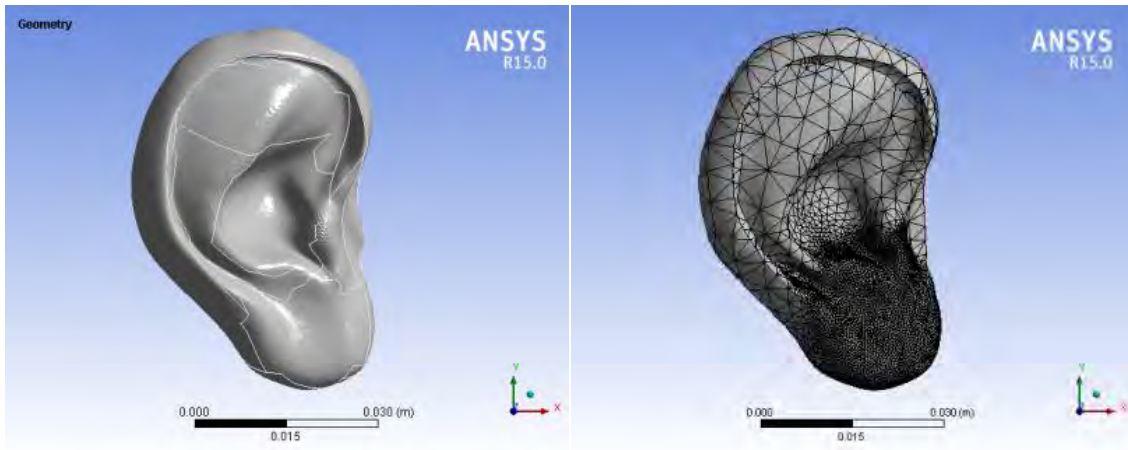


Figura 3.5 A la izquierda, a) Imagen médica de una oreja, con topología virtual. A la derecha, b) Resultado del mallado tipo esfera en el lóbulo.

3.2.2. Resultados

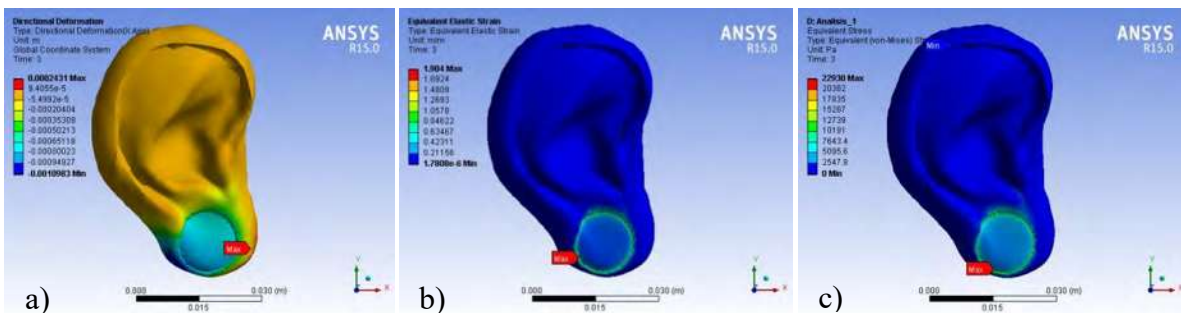


Figura 3.6 Resultados obtenidos de a) Deformación direccional, b) Deformación equivalente, c) Esfuerzo equivalente de Von Mises.

Por medio de elemento finito (AnsysWorkbench 15.0) se analizaron las deformaciones y esfuerzos inducidos por un sensor tipo clip para medición de glucosa en el lóbulo de la oreja. Los resultados de la investigación arrojaron que para la fuerza de 1.7 N el esfuerzo de Von Mises máximo es de 36.4 kPa, mientras que el esfuerzo de Von Mises calculado con los datos experimentales obtenidos por Goodell[101] para generar daño en el tejido es de 141 kPa. Consecuentemente el clip diseñado podría no inducir daño en el lóbulo de la oreja. A continuación se muestran los resultados obtenidos en Ansys para la

deformación direccional, la deformación equivalente, y el esfuerzo equivalente de Von Mises (ver figura 3.6).

3.2.3. Discusión

Con este análisis se logró generar un modelo biomecánico de la oreja, que puede predecir las deformaciones y daño, producido por dispositivos (sensores) tipo clip sobre la piel del lóbulo. También se obtuvo como referencia un esfuerzo de Von Mises de 141 kPa a partir del cual se genera daño en el tejido biológico, es decir que valores superiores al mencionado supondrán un daño tal como ulceraciones en la piel, como las que se reportan en Goodell[101].

Los resultados demuestran que para el clip circular diseñado de 14 mm de diámetro se produce un esfuerzo de Von Mises máximo de 36.4 kPa, el cual no producirá daño alguno en el lóbulo. Finalmente se estableció una metodología para diseñar clip lobulares tomando en cuenta el daño que se puede producir en el lóbulo por presión.

Capítulo 4.

DISEÑO MECÁNICO DEL PROTOTIPO EXPERIMENTAL

Para el diseño del prototipo se consideraron las características y medidas de los componentes electrónicos, así que primero se procedió a evaluar el diodo emisor de luz infrarrojo, y posteriormente el microcontrolador que nos ayudaría a procesar la señal, a continuación se muestra la tabla de las características del fotodiodo emisor con longitud de 1550 nm, en la cual podemos observar que el ideal es el diodo FCI-InGaAs-XXX-X sin embargo, se eligió el LED1550E (Anexo A) por su accesibilidad. Para el caso del fotodiodo solo se evaluó la capacidad de incidencia y el costo más accesible.

Tabla 4.1 Características de un fotodiodo emisor, de longitud de onda de 1550 nm.

	LED1550E	FCI-InGaAs-XXX-X	FCI-InGaAs-XXX	MT51550-IR
Longitud de Onda de la Sensibilidad de Pico	1550 nm	1550 nm	1550 nm	1550 nm
Número de Pines	2	2	3	2
Rango Espectral de Sensibilidad	100-1550 nm	900-1700 nm	900-1700 nm	1530-1570 nm
Material del Diodo	InGaAsP	InGaAs	InGaAs	N/E
Dimensiones	5.8 (Dia.) x 8.6 mm	5.4 (Dia.) x 3.81 mm	5.4 (Dia.) x 3.75 mm	5.75 (Dia.) x 8.6 mm
Tensión inversa	5 V	2 - 5 V	20 - 15 V	5 V
Corriente inversa	0.01 mA	1-2 mA	0.5-2 mA	100 mA
Corriente directa	100 mA	10 mA	5-8 mA	200 mA

A la par se evaluaron 6 propuestas de microcontrolador para utilizar en el prototipo, estas por su tamaño y accesibilidad, como se puede observar en la siguiente tabla. La cual nos llevó a seleccionar el microprocesador Arduino Pro Mini por su practicidad, tamaño y memoria flash y voltajes.

Tabla 4.2 Características particulares de microprocesadores Arduinos.

Arduino	Pro Mini	Arduino MICRO	Nano	Mini	LilyPad	TINYLILY MINI
Microcontrolador	ATmega328	ATmega32U4	Atmel ATmega168 ATmega328	ATmega328	ATmega168 ATmega328V	Atmel ATmega328P
Voltaje de operación	3.3 o 5 V	5 V	5 V	5 V	2.7 o 5.5 V	2.7 o 5.5 V
Voltaje de entrada	3.35 - 12 V 5 - 12 V	7 - 12 V	7 - 12 V	7 - 9 V	2.7 - 5.5 V	2.7 - 5.5V
Digital I/O Pins	14 (de las cuales 6 proporcionan salida PWM)	20 y 7 PWM	14 (de las cuales 6 proporcionan salida PWM)	14 (de las cuales 6 proporcionan salida PWM)	14 y 6 PWM	8
Pines de entrada analógica	6	12	8	8	6	4
Corriente DC por I/O Pin	40 mA	20 mA	40 mA	40 mA	40 mA	1.2 mA
Memoria flash	32 kB (de los cuales 0.5 kB utilizados por bootloader)	32 kB (ATmega32U4) de los cuales 4 kB utilizado por el gestor de arranque	16 kB (ATmega168) o 32 kB (ATmega328) de los cuales 2 kB utilizado por el gestor de arranque)	32 kB (de los cuales 2 kB utilizado por el gestor de arranque)	16 kB (de los cuales 2 kB utilizado por el gestor de arranque)	32 kB
SRAM	2 kB	2.5 kB (ATmega32U4)	1 kB (ATmega168) o 2 kB (ATmega328)	2 kB	1 kB	2 kB
EEPROM	1 kB	1 kB (ATmega32U4)	512 bytes (ATmega168) o 1 kB (ATmega328)	1 kB	512 bytes	1 kB
Velocidad de reloj	8 MHz (3.3 V) o 16 MHz (5V)	16 MHz	16 MHz	16 MHz	8 MHz	8 MHz
Largo	33 mm	48 mm	45 mm	30 mm		
Anchura	18 mm	18 mm	18 mm	18 mm		
Peso	2 g	13 g	5 g	2 g	5.7 g	39 g
Diámetro					50 mm	14 mm

4.1. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO.

En base a estos componentes y al análisis de elemento finito que se realizó anteriormente en el capítulo 3, se diseñó un prototipo de carcasa del sistema transdérmico de medición glucosa por medio de Solidworks, para la oreja izquierda, el cual consiste en un clip donde se encontrará el Led y el fotodetector IR, unido por un puente hueco por donde se colocará la circuitería. En la parte superior de clip posterior se encuentra incorporado un enganche, el cual se coloca por la parte posterior de la oreja. A continuación se muestra dicho diseño, en el cual se consideraron las medidas de un Led IR MTE5010-015-IR, el cual por sus características y costo se había elegido en primer instancia, para un diseño general.

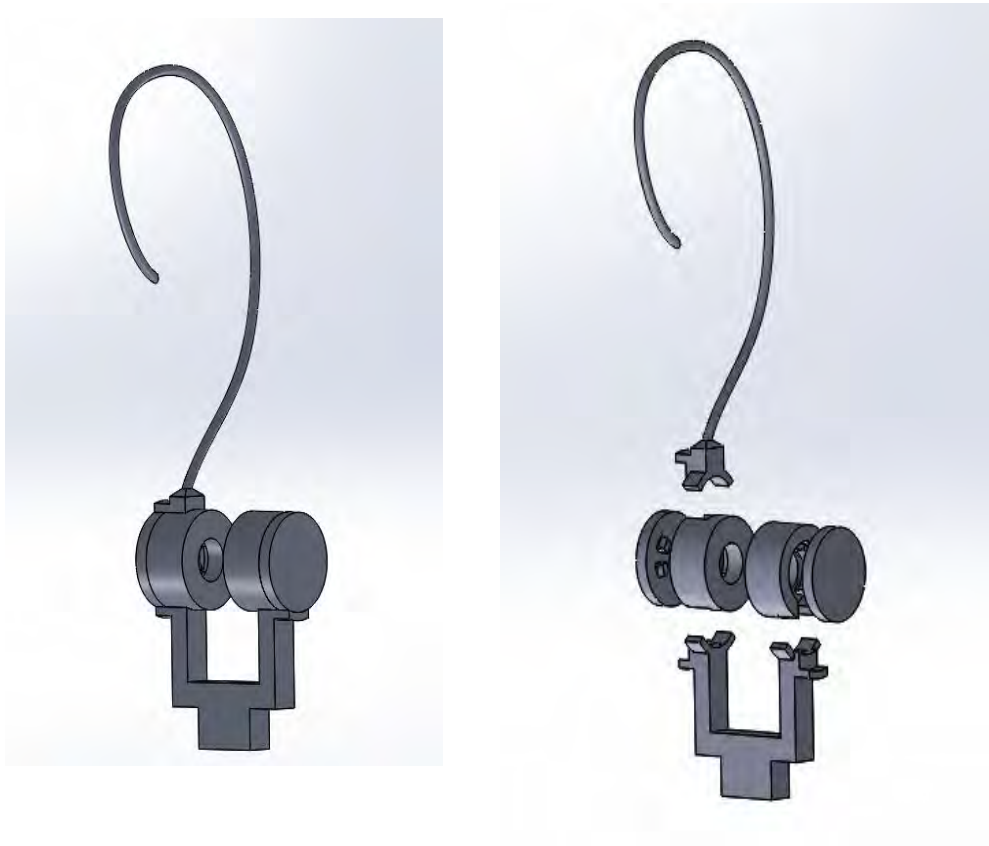


Figura 4.1 Diseño de carcasa para oreja izquierda en Solidworks.

Posteriormente se modificaron las medidas de este prototipo para un Led IR modelo 1550E y un fotodiodo FDG03 (Anexo B), como se muestra a continuación.

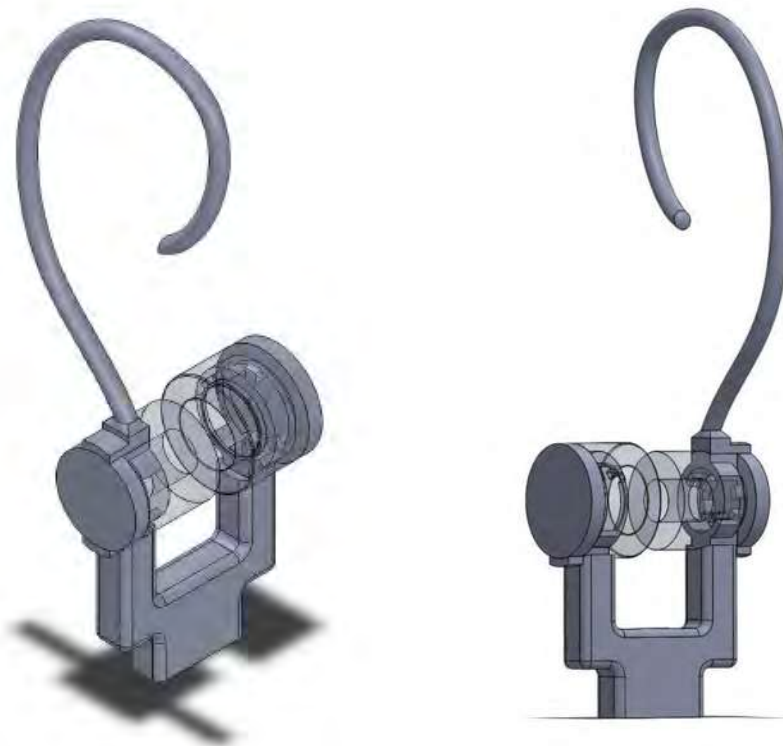


Figura 4.2 Prototipo de carcasa en Solidworks para LED IR 1550E y fotodiodo FDG03.

Este modelo fue impreso en una impresora 3D (MIICRAFT) en el departamento de Ingeniería Química de Queen's University, en Kingston Ontario, Canadá a cargo del Dr. Carlos Escobedo Canseco. El material utilizado para este modelo fue una resina UV (ver Anexo C) especial para una impresora MIICRAFT, la cual para obtener sus propiedades mecánicas fue analizada en el laboratorio de Queen's University. Por lo cual se diseñaron probetas según los estándares de la Sociedad Americana para Pruebas de Materiales (ASTM por sus siglas en inglés, *American Society for Testing Materials*), se requirieron 3 tipos de ensayo, los cuales fueron; flexión, resistencia al impacto y tracción, cada una de estas probetas fueron diseñadas en Solidworks.

Para la primera prueba se diseñó una probeta con forma de barra rectangular según las especificaciones de medidas estándar de la ASTM D790[102] para ensayos de flexión (figura 4.3).

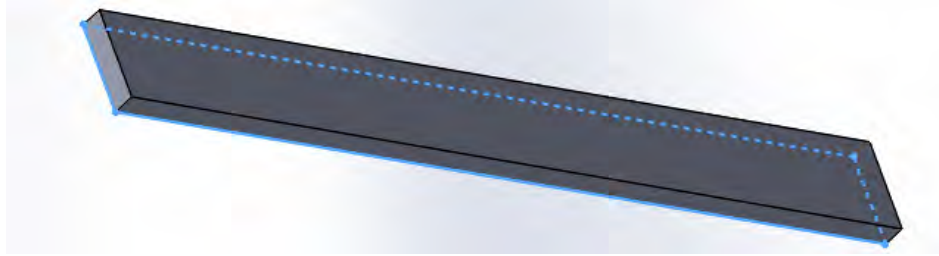


Figura 4.3 Probeta para ensayo de flexión según la ASTM D790 en Solidworks.

Este ensayo consiste en un sistema de carga de tres puntos donde se aplica una viga apoyada. Con la finalidad medir la resistencia a la flexión y módulo de flexión, por lo cual el espécimen rectangular se encuentra sobre dos soportes y se le aplica una carga en el centro entre los soportes (figura 4.4).

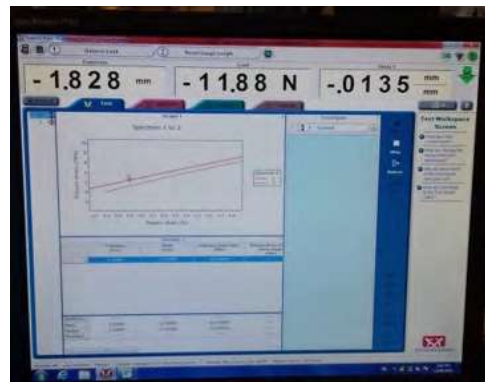


Figura 4.4 Ensayo de flexión en el laboratorio del departamento de Ingeniería Química de Queen's University.

La probeta se desvía hasta que se produce una ruptura en la superficie exterior de la probeta o hasta que se alcanza una deformación máxima de 5%, lo que ocurra primero. De este análisis se obtuvo la siguiente tabla, donde podemos observar que la densidad es de 3.12 mm y la amplitud de 12.55 mm para cada una de las tres muestras que se analizaron, también se puede observar que el coeficiente de variación es de 5.354 MPa con un promedio de 541.71632 MPa y para la mediana tenemos 545.62469 con una desviación estándar de 29.00347 MPa.

Tabla 4.3 Resultados del ensayo de flexión.

	Densidad (mm)	Amplitud (mm)	Módulo (automático) (MPa)
Probeta1	3.12000	12.55000	510.95685
Probeta2	3.12000	12.55000	545.62469
Probeta3	3.12000	12.55000	568.56742
Coefficiente de Variación	0.00000	0.00000	5.35400
Media	3.12000	12.55000	541.71632
Mediana	3.12000	12.55000	545.62469
Desviación Estándar	0.00000	0.00000	29.00347

Además se realizó la prueba de resistencia al impacto Izod, este análisis consiste en dejar caer un péndulo pesado, que golpeará la probeta con las medidas según los estándares de la ASTM D256, ubicada sobre los soportes de la base de la máquina, por lo cual se diseñó e imprimió la correspondiente probeta según la norma ASTM (figura 4.5).



Figura 4.5 Ensayo de resistencia al impacto en el laboratorio del departamento de Ingeniería Química de Queen's University.

Para este ensayo un péndulo cae desde un ángulo $\alpha = \pm 90^\circ$, con la finalidad de que en el punto de la nariz de golpeo tenga una velocidad de 4.11 m/s, y de esta manera se cumplir los requerimientos de la norma, que precisa una velocidad del péndulo entre 3 m/s y 6 m/s en el momento del impacto[103], (ver figura 4.6).

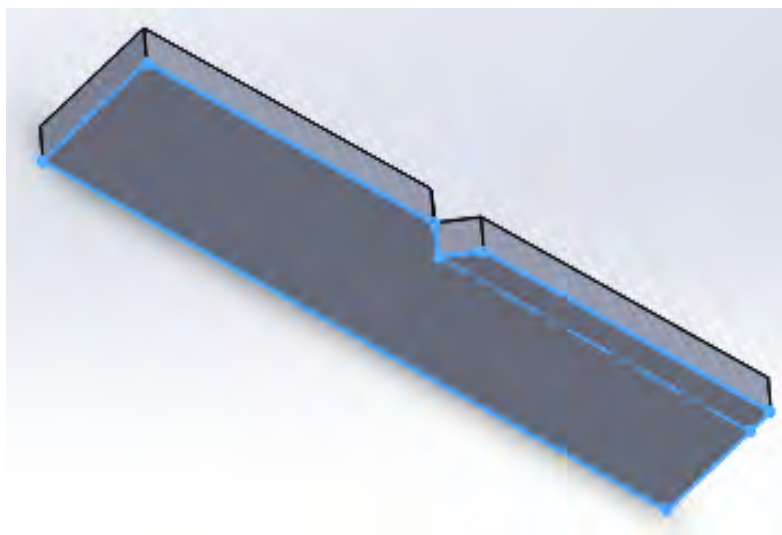


Figura 4.6 Probeta para ensayo de resistencia al impacto según la ASTM D256, diseñada en Solidworks.

Con este análisis se obtuvo la siguiente tabla (tabla 4.4), en la cual se puede observar los datos arrojados por este método para cuatro probetas, donde tenemos una resistencia al impacto promedio de 56.5067 J/m y una desviación estándar de 6.4330 J/m, la resistencia al impacto se calculó dividiendo la energía del impacto por el espesor de la muestra para cada una.

Tabla 4.4 Prueba de Impacto Izod con Muesca (ASTM D256).

Energía		Espesor		Resistencia al Impacto
J	mm	m		(J/m)
0.185	3.04	0.00304		60.8553
0.168	3.07	0.00307		54.7231
0.188	3.02	0.00302		62.2516
0.147	3.05	0.00305		48.1967
Promedio				56.5067
Desviación Estándar				6.4330

Se diseñó una probeta en Solidworks para análisis de tracción (figura 4.7) y así obtener sus propiedades mecánicas, para este análisis se toman en cuenta las condiciones ambientales como humedad y temperatura, de acuerdo a la norma ASTM estas condiciones se deben de encontrar para un clima templado en 23 ± 2 °C, $50 \pm 10\%$ H.R. para temperatura y humedad respectivamente, por lo cual al momento del análisis se contaba con una temperatura de 23 °C y una humedad de 50%.

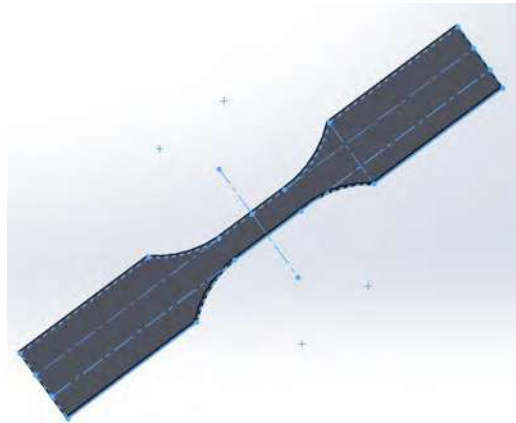


Figura 4.7 Probeta para ensayo de tracción según la norma ASTM D638 en Solidworks.

Para este análisis se considera la norma ASTM D638, para la cual se requiere de un extensómetro con especificaciones de precisión determinadas, el cual debe de medir la deformación con una precisión de 1% del valor correspondiente o mejor. Esto con la finalidad de obtener el coeficiente de Poisson, el cual se define como la relación de deformación transversal por la deformación axial, describiendo dos dimensiones de deformación. El coeficiente de Poisson se mide entre valores de deformación de 0.05% y 0.25%. Para este análisis se obtiene la curva de esfuerzo a la tracción (deformación permanente) con respecto a la extensión, donde se puede observar la deformación elástica de la probeta, también se puede observar la estricción como se muestra en la siguiente figura.

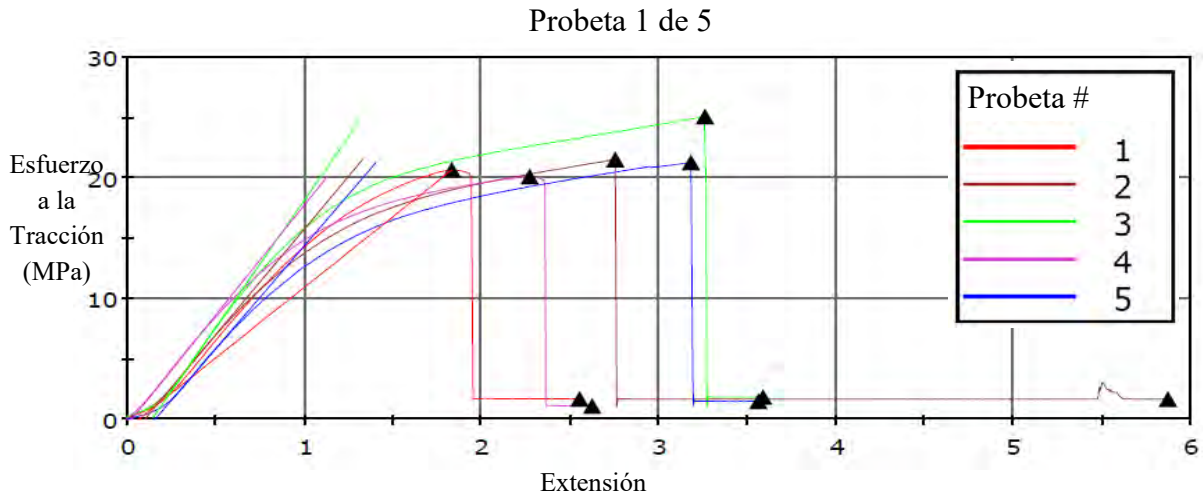


Figura 4.8 Curva de esfuerzo a la tracción con respecto a la extensión.

También se obtuvo la siguiente tabla de propiedades (tabla 4.5) donde encontramos el esfuerzo de tracción a una carga máxima para cada una de las cinco muestras que se analizaron, con un promedio de >21.99 MPa y una media de >21.40 Mpa, hay que considerar que este esfuerzo máximo es el punto máximo antes de la ruptura del material. Para el caso del esfuerzo de ruptura, tenemos un promedio de 37.98% y una media de 39.03% , además de una desviación estándar de 5.52% y un coeficiente de variación de 14.55568% . Para el esfuerzo de tracción en el límite elástico se contó con una pendiente cero y los resultados arrojaron un promedio de 21.99 MPa y una media de 21.40 MPa, también se puede observar una desviación estándar de 2.12 MPa y un coeficiente de variación de 9.66 MPa, el máximo que se obtuvo fue de 25.04 MPa. En el caso de la elongación de ruptura (con una carga máxima de 20%), también conocida como deformación a la ruptura es la variación que existe entre la variación de longitud y la longitud inicial después de que la probeta haya fallado, esto muestra la capacidad del material a resistir cambios de deformación sin crear una fisura interna, en la tabla se puede observar un promedio de 2.89 mm y una media de 2.97 mm, como también una desviación estándar de 0.42 mm y un coeficiente de variación de 14.55 mm. Para la elongación estándar se puede observar un promedio de 3.90 mm y una media de 3.57 mm, además una desviación estándar de 1.37 mm y un coeficiente de variación de 35.30 mm. Y para el módulo de Young tenemos un coeficiente de variación de 9.61 MPa, con un promedio

>140.44 MPa y media >135.96 MPa, también se puede observar una desviación estándar de 13.51 MPa.

Tabla 4.5 Análisis de esfuerzo a la tracción con respecto a la extensión (ASTM D638).

Etiqueta de muestra	Esfuerzo de tracción a carga máxima (MPa)	Módulo (de Young 0 mm – 0.2 mm) (MPa)	Esfuerzo a la ruptura (% Carga Máxima 20) (%)	Esfuerzo de tracción en el límite elástico (pendiente cero) (MPa)	Elongación de ruptura (% Carga Máxima 20) (mm)	Elongación de ruptura (Estándar) (mm)	Rate 1 (mm/min)
X1 10 mm/min	>20.68	89.037	25.57	20.68	1.95	2.55006	10.00000
2 5 mm/min	> 21.52	> 133.346	36.20	21.52	2.76	5.86494	5.00000
3 5 mm/min r2	> 25.04	> 159.989	42.90	25.04	3.27	3.58619	5.00000
4 r3	> 20.11	> 138.573	30.96	20.11	2.36	2.62031	5.00000
5 r4	> 21.28	> 129.875	41.86	21.28	3.19	3.56056	5.00000
Coficiente de variación	9.66254	9.61949	14.55568	9.66254	14.55569	35.30853	0.00000
Máximo	25.04	159.989	42.90	25.04	3.27	5.86494	5.00000
Promedio	> 21.99	> 140.446	37.98	21.99	2.89	3.90800	5.00000
Media	> 21.40	> 135.960	39.03	21.40	2.97	3.57337	5.00000
Mínimo	20.11	129.875	30.96	20.11	2.36	2.62031	5.00000
Alcance	4.93	30.113	11.94	4.93	0.91	3.24462	0.00000
Desviación estándar	2.12466	13.51017	5.52840	2.12466	0.42126	1.37986	0.00000
Promedio+ 1 DE	24.11	153.956	43.51	24.11	3.32	5.28786	5.00000
Promedio - 1 DE	19.86	126.936	32.45	19.86	2.47	2.52814	5.00000

4.1.1. Resultados

Estas propiedades mecánicas se consideraron para analizar el prototipo de carcasa en elemento finito, y ver como actuaba ante un desplazamiento de abertura. Este análisis se realizó mediante Solidworks, por lo que se generó un ensamble general con los 6 componentes que forman parte del prototipo, sin embargo al momento de la simulación se produjeron errores que nos impedían continuar con el análisis. Así que se hicieron subensambles para evitar estos errores, por lo que, se comenzó con el ensamble de la caja del diodo y su tapa, se fijaron por medio de una unión rígida con un adhesivo fino, el cual no permite corte, y se unió la tapa con la caja, de igual forma se hizo para el caso de la caja del led y su tapa.

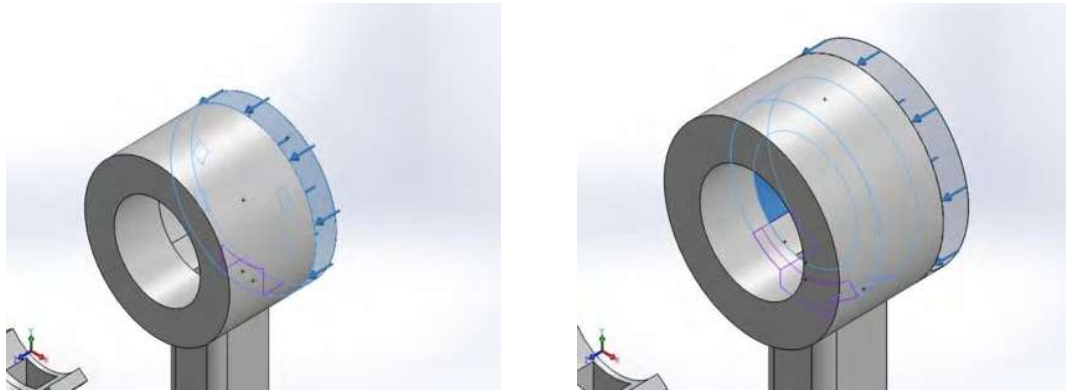


Figura 4.9 Lado izquierdo, contacto rígido con 4 caras, en contacto: puente-tapa. Lado derecho, contacto rígido con 5 caras, en contacto: caja-puente.

Seguidamente, se creó un nuevo archivo de ensamble, en el cual se consideró el puente que conecta a las dos cajas, sin embargo primero se adicionó el subensamble del diodo, con el cual se fijó el puente por medio de una unión rígida con adhesivo fino, sin embargo primero se adhirió la caja del diodo con el brazo del puente donde se encuentra el contacto, y después el brazo del puente con la tapa del diodo. Sin embargo esto no fue suficiente, ya que el programa nos marcaba que se detectaban interferencias, por lo cual se prosiguió a colocar contactos con ajustes por contracción. El cual nos permitió continuar con la simulación.

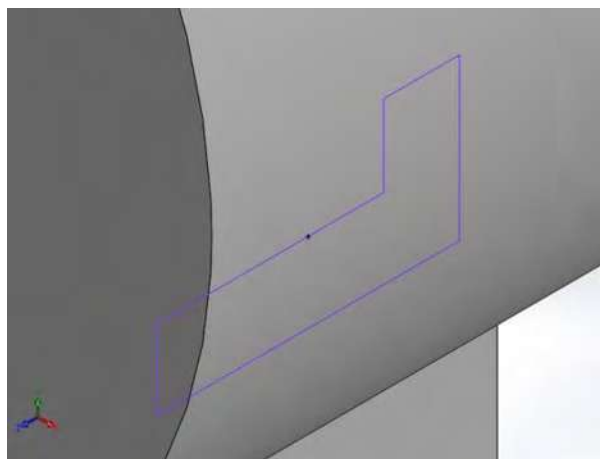


Figura 4.10 Contacto con ajuste por contracción, de superficie a superficie a 2 caras.

Se añadió el subensamble del led y se creó un contacto por medio de una unión rígida con adhesivo fino, como en el caso anterior, ahora para el puente-tapa y puente-caja led, e igualmente se realizó un contacto con ajuste por contracción para evitar interferencias, este es una propiedad que se puede asignar por parte de Solidworks.

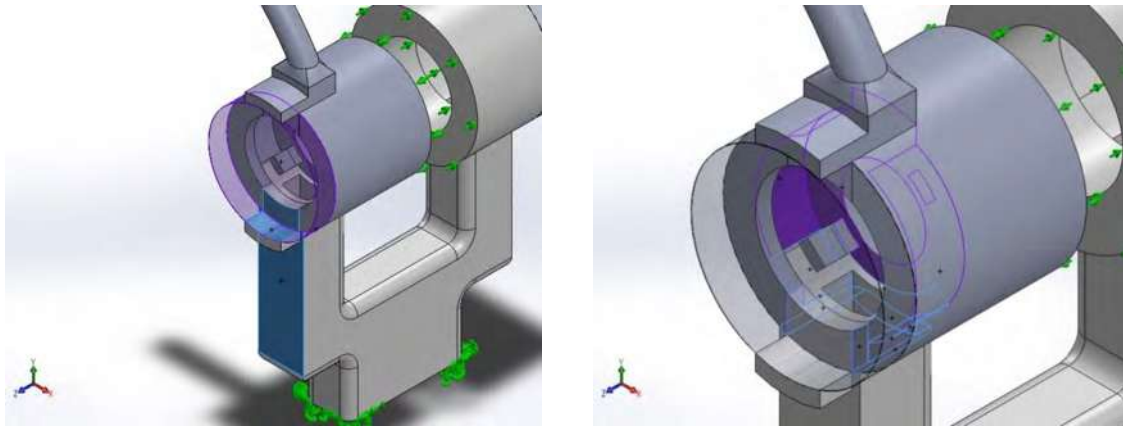


Figura 4.11 Lado izquierdo: Contacto rígido en puente con tapa del Led, por 3 caras. Lado derecho: Contacto rígido en puente con caja del led, por 4 caras.

Finalmente se agregó el soporte tipo gancho que se colocará en la oreja para completar el prototipo, en el cual se hizo una unión rígida con adhesivo fino en contacto del soporte-caja del led y el soporte-tapa del led, de la misma manera que en los anteriores casos se colocó un contacto con ajuste por contracción.

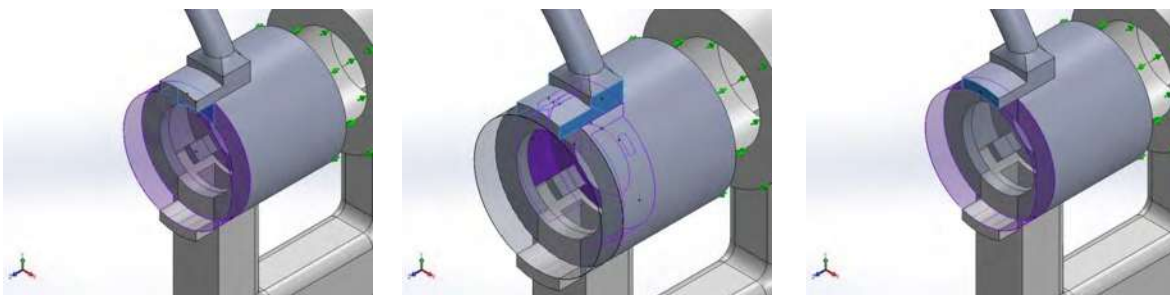


Figura 4.12 Lado izquierdo tenemos la unión rígida del soporte-tapa. En el centro, unión rígida del soporte-caja. Lado derecho: Contacto con ajuste por contracción, superficie-superficie a 2 caras.

Ya obtenido el ensamble se prosiguió a realizar el análisis en Solidworks, por lo cual se recurrió a la información de las propiedades del material obtenidas anteriormente en la caracterización de las probetas. Por lo que, se comenzó por un material plástico, del tipo isotrópico elástico lineal, considerando un criterio de falla por tensión de von Mises, y contando con un límite elástico que de 21.9 MPa, un módulo elástico de 140.44 MPa, datos obtenidos de la tabla 4.5, y un coeficiente de Poisson de 0.3, y finalmente un módulo cortante de 318.9 MPa. El tipo de análisis para este caso es un análisis estático, se estableció una sujeción en la base inferior del puente, a lo cual se obtuvo una fuerza de reacción resultante de 2.83 N, esto en un momento de reacción de 0 para todos los ejes. Así mismo se colocó un desplazamiento prescrito, sobre caras planas en la parte interna de las cajas de 1mm en el eje Z.

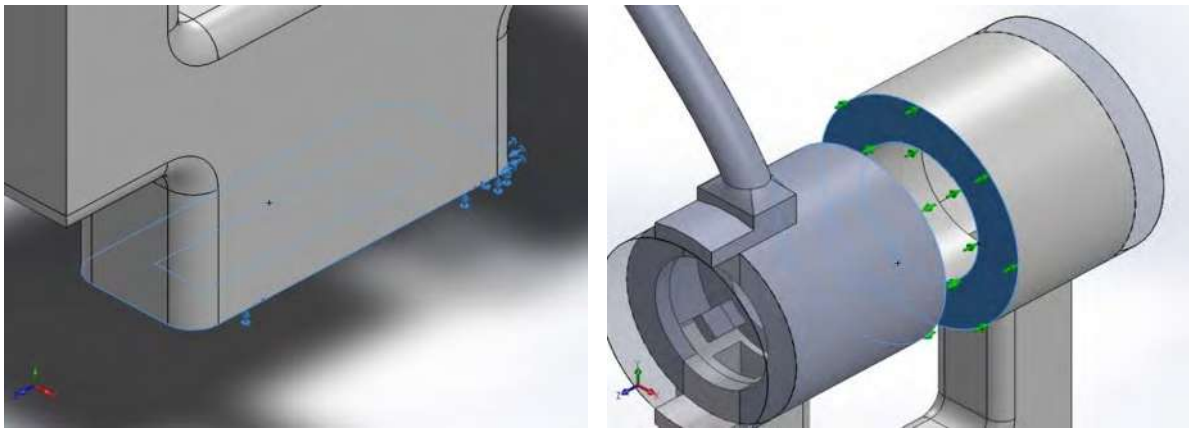


Figura 4.13 Lado Izquierdo: sujeción fija en la base del puente. Lado derecho: cargas.

Posteriormente se creó una malla sólida, basada en la curvatura, se consideraron 4 puntos jacobianos, para el tamaño máximo de elemento se consideró 1.2649 mm y para el mínimo del elemento 0.0632 mm, Y una calidad de malla con elementos cuadráticos de alto orden, ver la siguiente figura.



Figura 4.14 Mallado en la carcasa del prototipo.

Esto nos arrojó los siguientes datos, donde podemos observar el número de nodos y elementos totales resultantes del mallado, como también el cociente máximo de aspecto, y el porcentaje de elementos cuyo cociente es <3 y >10 .

Tabla 4.4 Detalles del mallado.

Número total de nodos	43 108
Número total de elementos	24 291
Cociente máximo de aspecto	33 252
% de elementos cuyo cociente de aspecto es < 3	98.4
% de elementos cuyo cociente de aspecto es > 10	0.177
% de elementos distorsionados (Jacobiana)	0
Tiempo para completar la malla (hh:mm:ss)	00:00:03

Los resultados de la simulación, para las fuerzas resultantes de reacción para todo el modelo fue de 7.9279×10^{-7} N. Para el análisis del desplazamiento tenemos un mínimo de 0mm con 26 608 nodos y un máximo de 1.8006 mm con 18 206 nodos. Además se considera una escala de deformación de 4.8283.

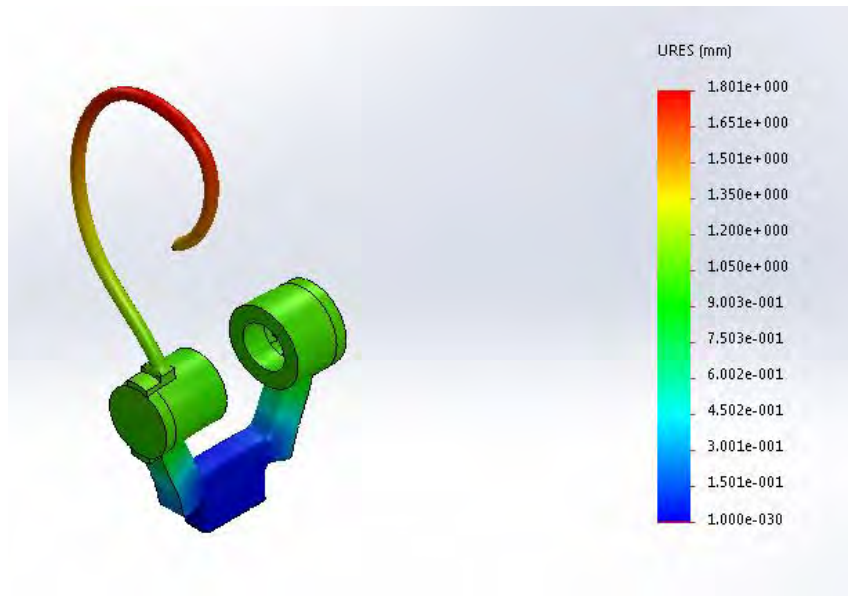


Figura 4.15 Análisis de desplazamiento en Solidworks.

Los resultados para las deformaciones unitarias se pueden observar en la figura 4.16, donde se considera una deformación unitaria equivalente, donde encontramos un mínimo de 3.63297×10^{12} con 14 866 elementos y un máximo de 0.272638 con 19 544 elementos.

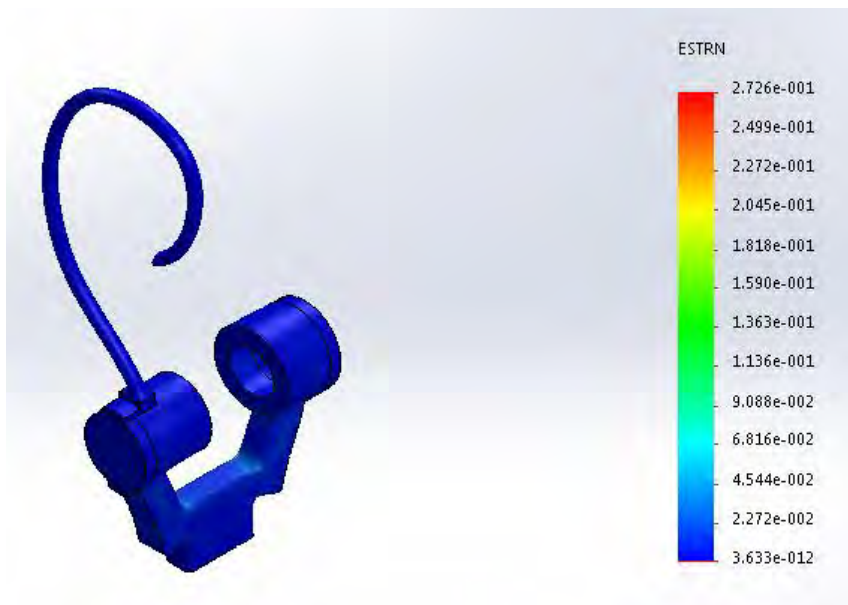


Figura4.16 Resultado del análisis de deformaciones unitarias.

La respuesta del análisis de tensiones, se consideró un tipo de tensión de von Mises con un mínimo de 490.605 μPa y un máximo de 90.0979 MPa para el valor global y en el caso del mínimo 21 185 nodos y en el máximo 29 997 nodos. Comparando con los valores dados al material de deformación permanente (21.99 MPa), se puede observar que el valor promedio del esfuerzo de deformación permanente es menor a dicho valor.

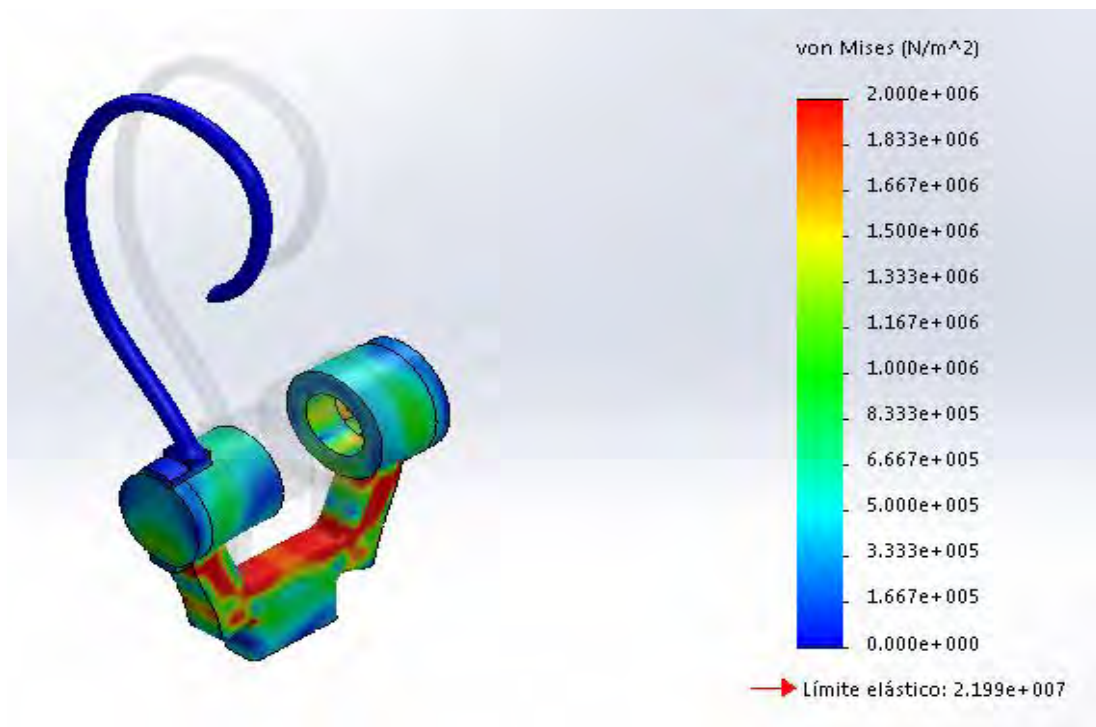


Figura 4.17 Análisis de tensión de von Mises

4.1.2. Discusión

Con este análisis se logra general un modelo tridimensional de un prototipo de carcasa para un sistema transdérmico de medición de glucosa, el cual puede predecir las deformaciones y daño en la carcasa al aplicarse una fuerza en dirección z. Como referencias se obtuvieron las propiedades de la resina utilizada para la construcción de la carcasa. Y con el cual se logró obtener el daño en el material.

Los resultados demuestran que para un desplazamiento aplicado sobre las cajas contenedoras del led y fotodetector de 1mm, lo cual nos dio una fuerza resultante de 2.8359 N. También se obtuvo un esfuerzo de von Mises de 90.0979 MPa como máximo y 490.605 μPa como mínimo.

4.2. RESULTADO

Finalmente se presenta el prototipo impreso en el laboratorio de *Queen's University*. Con ayuda de la impresora 3D MIICRAFT, se obtuvieron las piezas individualmente, ya que el espacio de impresión es muy reducido. Por la misma razón se tuvo que cortar el soporte de la oreja para que pudiera ser impreso, ya obtenidas las piezas se adhirieron con ayuda de un pegamento epóxico.

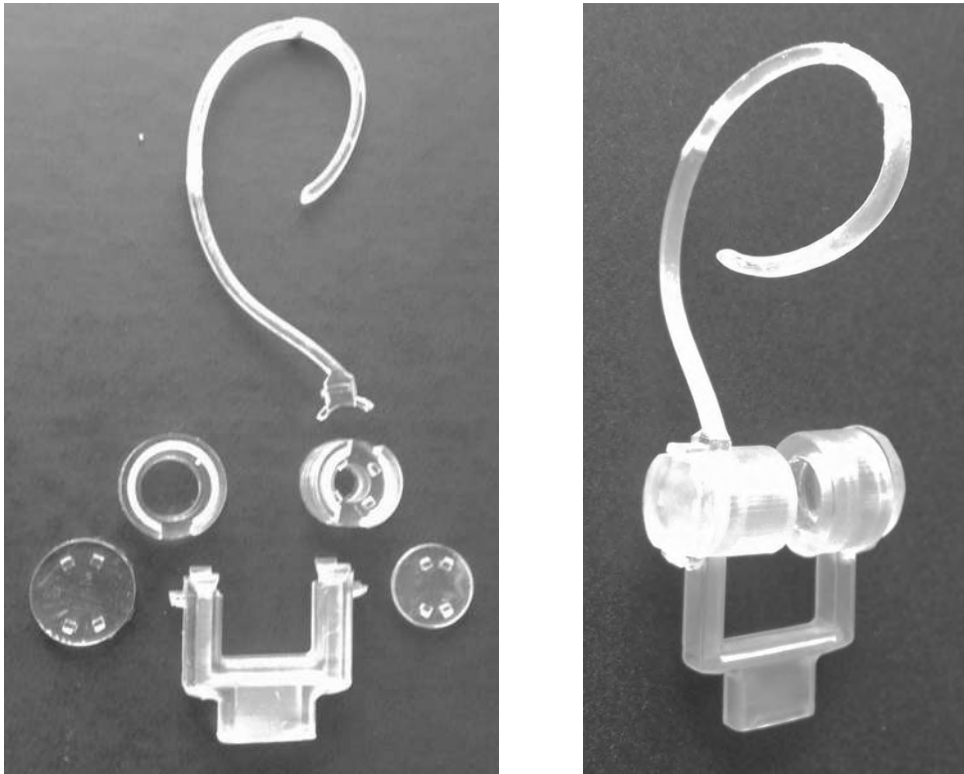


Figure 4.18 Del lado izquierdo se tienen las 6 piezas impresas del prototipo, mientras que del lado derecho tenemos el ensamble de dichas piezas.

Capítulo 5.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Se reitera la importancia de la medición constante de la glucosa en la sangre, ya que este dato es indispensable para un buen tratamiento y control de la diabetes mellitus, que es un problema de cada día, cada vez mayor en el mundo. Esta premisa nos llevó a implementar un método de medición no invasiva, que evite el daño en el tejido del dedo y afecciones colaterales que esto pueda causar.

Se diseñó un prototipo de carcasa para un sistema transdérmico de medición de glucosa mediante espectroscopia cercana al infrarrojo, considerando el material electrónico previamente evaluado. También se estudiaron los métodos de espectroscopia que nos pudieran ayudar para el proyecto, esto nos arrojó una medida de longitud de onda que nos ayudará a evaluar un diodo emisor de luz infrarroja como un fotodetector. Este material no fue fácil de adquirir, por lo que esto nos retrasó un poco en el proyecto, ya que también se considera que sea económico y sea factible a futuro. Además se seleccionó un microcontrolador para la implementación del programa. Dentro de los objetivos, también se estipuló el diseño mecánico del prototipo experimental, el cual se realizó satisfactoriamente con ayuda de Solidworks. También se realizó el análisis de tensiones y deformaciones, el cual nos muestra el punto de deformación irreversible del material. Este material fue adquirido gracias a *Queen's University* en Kingston Ontario, Canadá con colaboración del Dr. Carlos Escobedo Canseco. También este material fue caracterizado, ya que no se contaba con la información de propiedades mecánicas del material.

Adicionalmente, se realizó un análisis de elemento finito, de una simulación de daño de lóbulo por contacto de un clip lobular en COMSOL y en Ansys con ayuda de imágenes médicas. Considerando esta información para el diseño del prototipo a construir y evitar lesiones en el tejido lobular.

Finalmente, se logró fabricar con ayuda de una impresora 3D (MIICRAFT) las piezas para el prototipo, que posterior mente fueron ensambladas. Esto nos ayudará a implementar el sistema transdérmico de medición de glucosa, el cual también fue analizado mediante elemento finito para localizar el punto de deformación permanente del material.

5.2. RECOMENDACIONES

Este tema de tesis cuenta con muchas áreas de trabajo por hacer, por lo cual se propone para trabajo a futuro;

- ❖ Adquisición de señales y procesamiento de la misma, por medio de una simulación electrónica.
- ❖ Integración del prototipo funcional.
- ❖ Obtener y evaluar la correlación semi-empírica entre la permeabilidad de los tejidos biológicos ante la luz infrarroja y el nivel de glucosa en la sangre.
- ❖ Experimentación con pacientes.
- ❖ Optimización del prototipo.

5.3. ACCIONES DE DIFUSIÓN DERIVADOS DE LA PRESENTE TESIS

- ❖ Se presentó un **poster** en “**5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM on BIOENGINEERING**” titulado “*Métodos No Invasivos de Medición de Glucosa*” U.M.S.N.H, Morelia, Mich.12-14 Agosto 2015.
- ❖ Se participó como miembro del comité organizador en “**5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM on BIOENGINEERING**” U.M.S.N.H, Morelia, Mich.12-14 Agosto 2015.
- ❖ Se colaboró como miembro del comité organizador del “**1er Foro de cuerpos académicos de la FIM**” U.M.S.N.H, Morelia, Mich.28 Agosto 2015.
- ❖ Se presentó una **ponencia** en el “**Congreso Internacional de Investigación Celaya Academia Journals 2015**” titulado “*Análisis de Esfuerzos Inducidos en el Lóbulo de la Oreja por un Sensor de Glucosa Tipo Clip Mediante Elemento Finito*”, Instituto Tecnológico de Celaya, Gto. 4-6 Noviembre 2015.

- ❖ Se obtuvo una **publicación** de “**Memorias del Congreso Internacional de Investigación Academia Journals Celaya 2015**” titulada “*Análisis de Esfuerzos Inducidos en el Lóbulo de la Oreja por un Sensor de Glucosa Tipo Clip Mediante Elemento Finito*”, Copyright Academia Journals 2015, Celaya, Gto. 4-6 Noviembre 2015.
- ❖ Se presentó una **ponencia** en el “**2° CONGRESO DE LA RedBIT 2015**” titulada “*Análisis de Daño Inducido en el Lóbulo de la Oreja por un Sensor Tipo Clip para Medición de Glucosa*”, UPAEP. Puebla, Pue. 30 Noviembre y 1 Diciembre 2015.
- ❖ Se realizó un **artículo** aceptado en “**Journal of Chemical , Biological and Physical Sciences**” titulado “*Stress Distribution in Earlobe Though Oximeter-Glucometer Earlobe Clip*”, JCBPS; Section C; November 2015 - January 2016, Vol. 6, No. 1; 178-184. E- ISSN: 2249 –1929.
- ❖ Se realizó una **estancia de investigación** en *Queen’s University* en la facultad de Ing. Química, con colaboración del *Phd. Carlos Escobedo Canseco*, con el tema de investigación “*Portable Surface Plasmon Resonance Sensing Platform*”, Kingston Ontario, Canadá. 1 Junio al 30 de Agosto 2015.
- ❖ Como parte de la estancia en *Queen’s University* se obtuvo la **certificación** por el “*Workplace Hazardouse Materials Information System*” (Sistema de Información de Materiales Peligrosos en el Lugar de trabajo) WHMIS.

Anexo A

DATASHEET DEL LED 1550E, ULTRA BRIGHT NIR LED

Part 1. Introduction: LED1550E Ultra Bright NIR LED

The [LED1550E](#) emits light with a spectral output centered at 1500 nm. This LED is composed of heterostructures (HS) grown on an InGaAsP substrate. The diode is encapsulated in a round clear epoxy casing with a 5 mm diameter.

Part 2. Specifications for an LED1550E

2.1. Electrical Specifications

	Typical	Maximum Ratings
Power Dissipation		120 mW
Reverse Voltage		5.0 V
DC Forward Current		100 mA
Forward Voltage @ 20 mA	1.2 V	1.5 V
Reverse Current $V_r = -5$ V		10 μ A
Pulsed Current (1 ms pulse with 10% duty cycle)		1000 mA
Operating Temperature		-30 °C to 85 °C
Storage temperature Range		-30 °C to 100 °C

Note: All maximum measurements specified are at 25 °C.

2.2. Optical Specifications

	Typical
Center Wavelength	1550 nm (± 50 nm)
FWHM	100 nm
Half Viewing Angle	15°
Forward Optical Power	1.2 mW @ 20 mA
Total Optical Power	2.0 mW @ 20 mA
Rise (Fall) Time	10 (10) ns

2.3. Soldering Specifications

	Conditions
Manual Soldering	295 °C \pm 5 °C , for less than 3 seconds
Wave Soldering	260 °C \pm 5 °C , for less than 5 seconds
Reflow Soldering	Preheating: 70 °C to 80 °C , for 30 seconds Soldering: 245 °C \pm 5 °C , for less than 5 seconds

2.4. Cleaning Solvents

Solvent	Ethyl Alcohol	Isopropyl Alcohol	Propanol	Acetone	Chloroseen	Tricloroethylene	MKS
Approved	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No

2.5. Physical Specifications

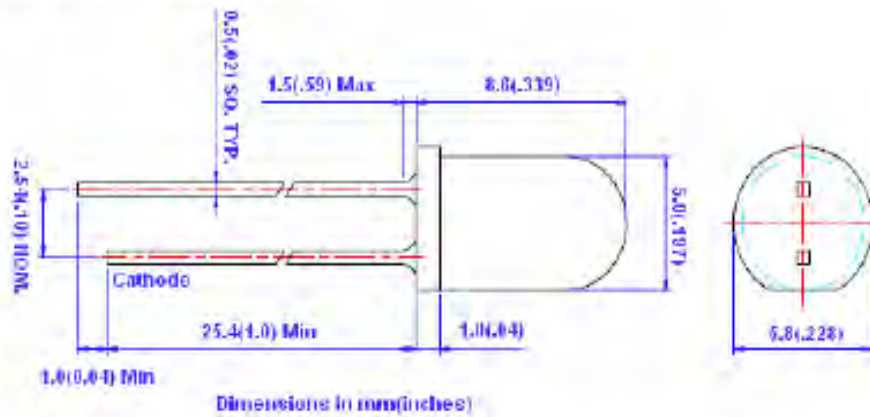
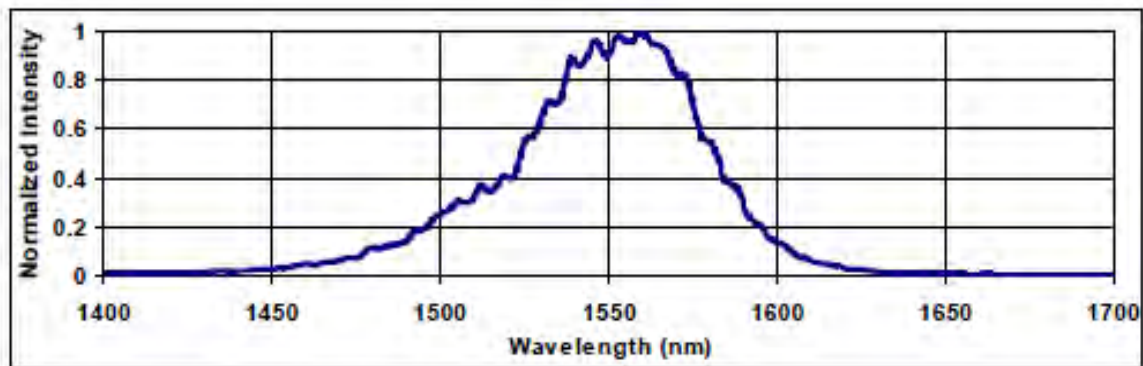
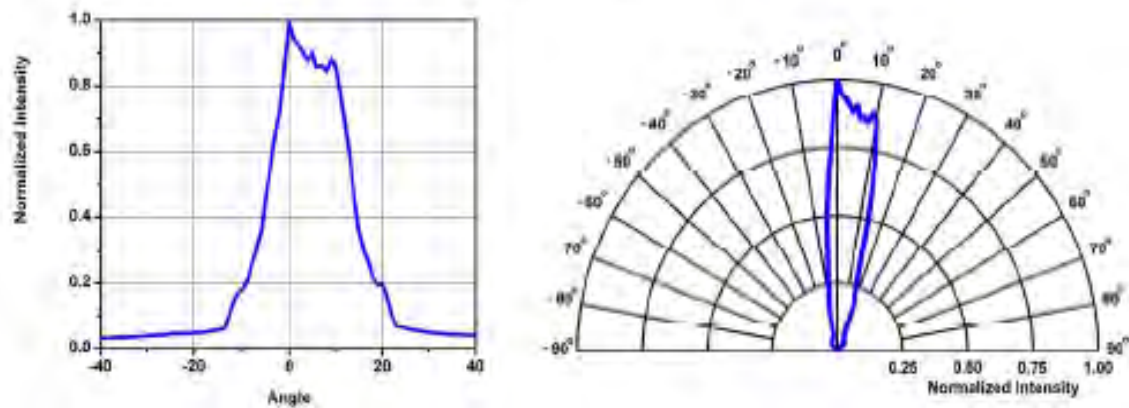


Figure 1: LED1550E. The cathode is the short lead and the anode is the long lead.

2.6. Typical Spectral Intensity Distribution




2.7. Typical Radial Intensity Distribution




Anexo B

DATASHEET DEL FOTODIODO FDG03.



Ge Photodiode



FDG03

Description

The Thorlabs FDG03 photodiode is ideal for measuring both pulsed and CW fiber light sources, by converting the optical power to an electrical current. The detector is in a TO-5 package with an anode, cathode, and case connection. The photodiode anode produces a current, which is a function of the incident light power and the wavelength. The responsivity $\mathcal{R}(\lambda)$, can be read from the plot on the following page to estimate the amount of photocurrent to expect. This can be converted to a voltage by placing a load resistor (R_L) from the photodiode anode to the circuit ground. The output voltage is derived as:

$$V_o = P \times \mathcal{R} \times R_L$$

The bandwidth, f_{BW} , and the rise time response, t_r , are determined from the diode capacitance, C_j , and the load resistance, R_L , as shown below. The diode capacitance can be lowered by placing a bias voltage from the photodiode cathode to the circuit ground.

$$f_{BW} = \frac{1}{(2\pi)R_L C_j}, t_r = \frac{0.35}{f_{BW}}$$


Specifications

Specification		Value
Wavelength Range	λ	800 - 1800 nm
Peak Wavelength	λ_p	1550 nm
Responsivity	$\mathcal{R}(\lambda)$	0.88 A/W
Active Area Diameter		7.1 mm ²
Rise/Fall Time ($R_L=50 \Omega$, 3 V)	t_r/t_f	500 ns / 500 ns
NEP, Typical (1500 nm)	W//Hz	1.0×10^{-12}
Dark Current (1 V)	I_d	1 μ A (Typ.) 4 μ A (Max.)
Capacitance (1 V)	C_j	3250 pF (Typ.) 4000 pF (Max.)
Package		TO-5
Sensor Material		Ge

Maximum Rating

Max Bias (Reverse) Voltage	3 V
Reverse Current	10 mA
Operating Temperature	-55 to 60 °C
Storage Temperature	-55 to 60 °C

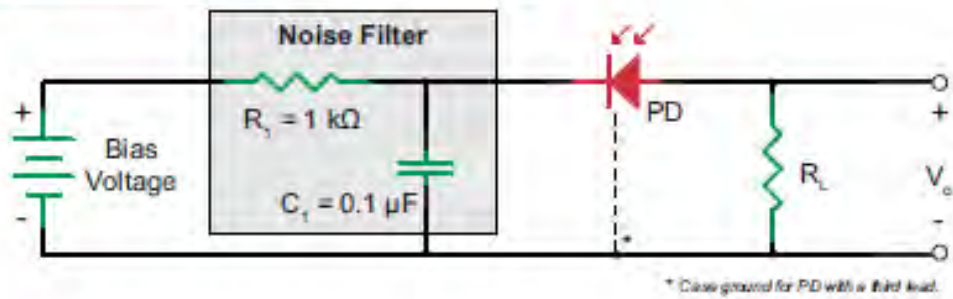
CAUTION
 IN PROTECTION CASES ONLY
 DO NOT HANDLE SOLELY
 WITH AN ESD PREVENTION KIT
 (EPPK) FROM THORLABS



Specifications subject to change without notice.

April 8, 2013
13846-501, Rev 1

Recommended Circuit

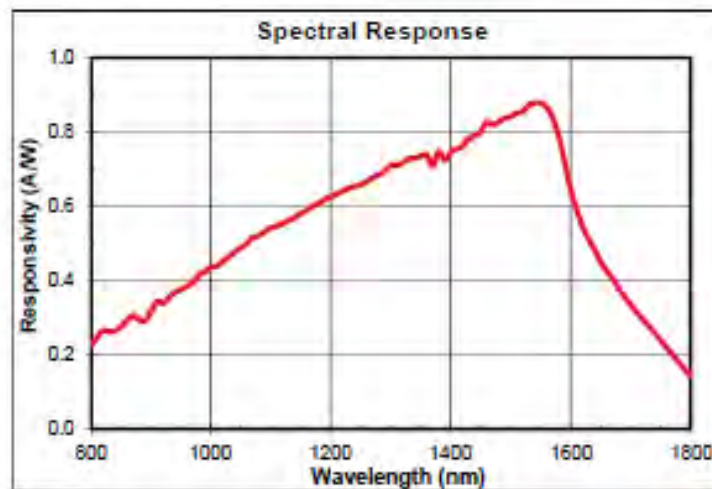


Responsivity Graph

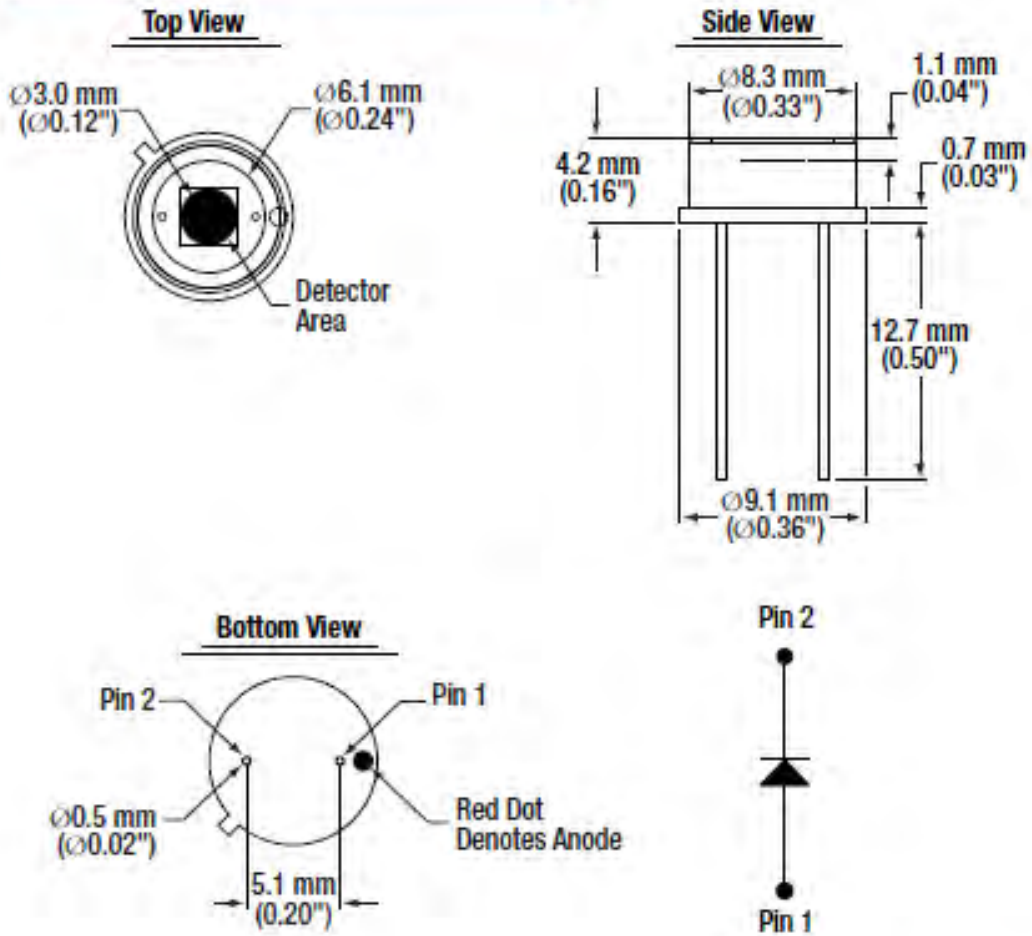
The responsivity of a photodiode is a measure of its sensitivity to light and is defined as the ratio of the photocurrent I_p to the incident light power P at a given wavelength:

$$R_\lambda = \frac{I_p}{P}$$

In other words, it is a measure of the effectiveness of the conversion of light power into electrical current. Responsivity varies from lot to lot and with the wavelength of the incident light, applied reverse bias, and temperature. It increases slightly with applied reverse bias due to improved charge collection efficiency in the photodiode. The change in temperature increases or decreases the width of the band gap and varies inversely with the temperature.



Drawing



Anexo C

MATERIAL SAFETY DATA SHEET

Rays Optics Inc.

No. 7 Hsin-Ann Rd., Hsinchu Science Park, Hsinchu, 30076, Taiwan

Tel: +886-3-62016789 Fax: +886-3-623-1102

Material Safety Data Sheet

1. CHEMICAL PRODUCT & COMPANY IDENTIFICATION

Identification of the substance : EV-001 ACRYLATE POLYMERS
Use of the substance / preparation: UV Resin for 3D Printer
Company / Undertaking Identification: Rays Optics Inc. No. 7, Hsin-Ann Rd., Hsinchu Science Park, Hsinchu 30076, Taiwan Tel: +886-3-6208789 Fax: +886-3-6231102
Emergency telephone: Tel: +886-3-6208789#1658, M: +886-9-75438158

2. HAZARDS IDENTIFICATION

Global Hazard Classification: NA (This product is not hazardous under United Nations GHS Parts)
Eye(s): Hazard component: Hazard statements: Precautionary statements: NA (This product is not hazardous under United Nations GHS Parts).
Other hazardous and Precautionary: May cause skin irritation and wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.

5. FIRE FIGHTING MEASURES

Recommended extinguishers:	CO ₂ , Foam, Chemical powders, sand or earth. Use water based extinguishing media with caution.
Extinguishers not to be used:	None in particular.
Risks arising from combustion:	Avoid inhaling the fumes. Incomplete combustion releases toxic gases.
Protective equipment:	Use protection for the always.

6. MEASURES IN CASE OF ACCIDENTAL RELEASE

Personal safety:	Use a mask, gloves and protective clothing.
Environmental measures:	Limit leakage with earth or sand. If the product has flown off into a water course, into the drainage system, or has contaminated the ground or vegetation, notify the responsible authorities.
Cleaning methods:	Rapidly collect the product. To do so, wear a mask and protective clothing. If the product is in a liquid form, stop it from entering the drainage system. Recover the product for re-use if possible, or for elimination in compliance with waste disposal regulations in force. The product might, where appropriate, be absorbed by inert material.

7. HANDLING AND STORAGE

Handling precautions:	Avoid contact with and inhalation of vapor and/or dusts. Do not eat or drink or smoke while working. Wash hands before meals and at the end of work. Maintain a sufficient personal care.
Incompatible materials:	Keep away from amines, strong bases, acids and strong oxidants.
Storage conditions:	Storage temperature: below 35°C/95°F Keep in a dry place, in the original containers tightly closed, avoid heat/light and light sources. For industrial use only, keep away from children.

8. EXPOSURE CONTROL/PERSONAL PROTECTION

Precautionary measures:	Provide adequate ventilation to the areas where the product is stored and/or handled.
Respiratory protection:	Required where ventilation/inspiration is insufficient or exposure is prolonged, or for applications in which the product is sprayed or heated.
Protection for hands:	Use protective gloves. For an extended exposure of the product, wear gloves.
Eye protection:	Safety goggles.
Protection for skin:	Use clothing that provides complete protection to the skin.

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Appearance and color:	Clear liquid
Colour:	Light
pH:	NA
Melting point:	NA
Boiling point:	> 120 °C
Flash point:	> 100 °C
Explosive properties:	NA
Corrosion-related properties:	NA
Specific gravity ASTM D 1476:	1.1 g/ml (25°C)
Solubility in water:	Insoluble

10. STABILITY AND REACTIVITY

Conditions to avoid:	Stable under normal conditions.
Substances to avoid:	The product reacts exothermically with oxides.
Hazardous decomposition products:	Upon incomplete combustion carbon monoxide is formed.

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Toxicological data	NA There is no toxicological data available on the mixture. Consider the individual concentration of each component to assess toxicological effects resulting from exposure to the mixture.
LD50 (oral):	NA
LD50 (dermal):	NA

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Radioly:	NA
Persistence and degradability:	NA
Bioaccumulative potential:	NA
Mobility in soil:	NA
Results of PBT and vPvB assessment	NA
Other adverse effects:	NA

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Recover if possible. In doing so, comply with the local and national regulations currently in force. Avoid release to the environment. Refer to special instructions/Safety data sheets. Where applicable, refer to the following regulatory provisions : EU TSB/EEC, BUBB/EEC, BMS/EEC and subsequent amendments.

14. TRANSPORT INFORMATION

UN number: NA

Road/Rail (ADR/RID): NA

Sea (IMDG): NA

Air (IATA/IATA): NA

15. REGULATORY INFORMATION

Council Directive 67546/EEC (Classification, packaging and labeling of dangerous substances) and subsequent amendments.

Council Directive 198745/EEC (Classification, packaging and labeling of dangerous preparations) and subsequent amendments. Regulation (EC) nr 1272/2008 (CLP). Commission Directive 88/4/EEC (Protection of the health and safety of workers from the risk related to chemical agents). Commission Directive 200038/EEC-occupational exposure

limit values). Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH).

16. OTHER INFORMATION

References	<p>European Chemicals Bureau(ECB) http://esis.jrc.ec.europa.eu/ EINECS (European Inventory of Existing Commercial chemical Substances) O.J. C 148A, 15.6.1990. ELINCS (European List of Notified Chemical Substances) in support of Directive 92/32/EEC, the 7th amendment to Directive 67/548/EEC. NLP (No-Longer Polymers). BPD (Biocidal Products Directive) active substances listed in Annex I or IA of Directive 98/5/EC or listed in the so-called list of non-inclusions. PBT (Persistent, Bioaccumulative, and Toxic) or vPvB (very Persistent and very Bioaccumulative). CLP/GHS (Classification, Labeling and Packaging of substances and mixtures); CLP implements the Globally Harmonized System (GHS), Regulation (EC) No 1272/2008. Export and Import of Dangerous Chemicals listed in Annex I of Regulation (EC) No 689/2008. HPVCs (High Production Volume Chemicals) and LPVCs (Low Production Volume Chemicals). IUCLID Chemical Data Sheets, OECD-IUCLID Export Files, EUSES Export Files.</p>
Lister Unit	<p>Rays Optics Inc. No. 7, Hsin-Ann Rd., Hsinchu Science Park, Hsinchu 30076, Taiwan Tet: +886-3-6206789, Fax:+886-3-6231102</p>
Lister	<p>Jason Chiu Tet: +886-3-6206789#1656, M: +886-0-75433158</p>
Date	Apr 22, 2015
Version	6

The information contained herein is based on our state of knowledge at the above-specified date. It refers solely to the product indicated and constitutes no guarantee of particular quality. It is the duty of the user to ensure that this information is appropriate and complete with respect to the specific intended use.

Capítulo 6.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. A. Páez Roa y R. Villamizar Mejía, «Noninvasive Blood Glucose Measurements by Means of Near Infrared Spectroscopy,» *UIS Ingenierías*, vol. 11, nº 1, pp. 21-33, 2012.
- [2] S. Gebhart, M. Faupel, R. Fowler, C. Kapsner, D. Lincoln, V. McGee, J. Pasqua, L. Steed, M. Wangsness, F. Xu y M. Vanstory, «Glucose Sensing in Transdermal Body Fluid Collected Under Continuous Vacuum Pressure Via Micropores in the Stratum Corneum,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 5, nº 2, pp. 159-166, 2003.
- [3] S. Zimmermann, . D. Fienbork, B. Stoeber, . A. W. Flounders y D. Liepmann, «A microneedle-based glucose monitor: fabricated on a wafer-level using in-device enzyme immobilization,» de *12th International TRANSDUCERS, Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems*, Boston, MA, USA, 2003.
- [4] J. M. Albella, A. M. Cintas, T. Miranda y J. M. Serratos, «Introducción a la ciencia de materiales,» de *Técnicas de preparación y caracterización*, Madrid, CSIC, 1993, p. 667.
- [5] C. E. López Pasquali, «Aspectos Conceptuales, Historicos y Aplicaciones Actuales de la Espectroscopía de Resonancia Raman,» *Informacion Tecnologica*, vol. 10, nº 6, p. 91, 1999.
- [6] V. A. Saptari, «A Spectroscopic System for Near Infrared Glucose Measurement,» Massachusetts Institute of Techology, Massachusetts, 2004.
- [7] S. Camou, Y. Ueno y E. Tamechika, «Towards Non-invasive and Continuous Monitoring of Blood Glucose Level based on CW Photoacoustics: New Concept for Selective and Sensitive Measurements of Aqueous Glucose,» de *Sensing Technology (ICST)*, Palmerston North, 2011.
- [8] A. M. Helwig, M. A. Arnold y G. W. Small, «Evaluation of Kromoscopy: Resolution

of Glucose and Urea,» *Applied Optics*, vol. 39, nº 25, pp. 4715-4720, 2000.

- [9] R. Baghbani, M. A. Rad y A. Pourziad, «Microwave sensor for non-invasive glucose measurements design and implementation of a novel linear,» *Wireless Sensor Systems, IET*, vol. 5, nº 2, pp. 51 - 57, 2015.
- [10] J. M. Schmitt, «Optical Coherence Tomography (OCT): A Review,» *IEEE JOURNAL OF SELECTED TOPICS IN QUANTUM ELECTRONICS*, vol. 5, nº 4, pp. 1205 - 1215, 1999.
- [11] K. V. Larin, M. S. Eledrisi, M. Motamedi y R. O. Esenaliev, «Noninvasive Blood Glucose Monitoring With Optical Coherence Tomography: A pilot study in human subjects,» *DIABETES CARE*, vol. 25, nº 12, pp. 2263-2267, 2002.
- [12] M. J. Vilaboy, A. Ergin, A. Tchouassi, R. Greene y G. A. Thomas, «Optical measurement of glucose concentrations using Raman spectroscopy,» de *Bioengineering Conference, 2003 IEEE 29th Annual*, Newark, NJ, USA, 2003.
- [13] A. Peguero Gutiérrez, «La espectroscopia NIR en la determinacion de propiedades físicas y composición química de intermedios de producción y productos acabados.,» Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 2010.
- [14] D. A. Skoog, F. J. Holler y T. A. Nieman, «Teoría de la Espectrometría de Absorción en el Infrarrojo,» de *Principios de Análisis Instrumental*, España, Concepción Fernández Madrid, 2001, pp. 409-434.
- [15] J. A. Parrish y R. R. Anderson, «The optics of the human skin,» de *The Science of Photomedicine*, New York, Plenum Publishign Corporation, 1982, pp. 149-194.
- [16] E. W. Stark, «Non-invasive glucose measurement method and apparatus.». United States Patente US5433197 A, 18 Julio 1995.
- [17] R. D. Rosenthal, . L. N. Paynter y L. H. Mac, «Non-invasive measurement of blood glucose». United States Patente US 5028787 A, 2 Julio 1991.
- [18] R. D. Rosenthal, «Instrument for non-invasive measurement of blood glucose». United States Patente US 5077476 A, 31 Diciembre 1991.
- [19] M. Ahmad, «Non-invasive blood glucose monitoring using near- infrared spectroscopy,» 2013. [En línea]. Available: <http://www.edn.com/design/medical/4422840/Non-invasive-blood-glucose->

monitoring-using-near-infrared-spectroscopy.

- [20] J. Zafra Mezcuca, J. Méndez Segovia y J. Novalbos Ruiz, «Chronic Complications In Patients With Type-2 Diabetes Mellitus Controlled In A Primary Health Centre,» *Atención Primaria.*, vol. 25, nº 8, pp. 529-535, 2000.
- [21] Federación Internacional de Diabetes, «ATLAS de la DIABETES de la FID,» FID, 2014.
- [22] Federación Internacional de Diabetes, Atlas de la Diabetes de la FID 6º edición, L. Guariguata, T. Nolan, J. Beagley, U. Linnenkamp y O. Jacqmain, Edits., International Diabetes Federation, 2014.
- [23] . S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree y H. King, «Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030,» *Diabetes Care*, vol. 27, nº 5, pp. 1047-1053, 2004.
- [24] R. A. DeFronzo, «Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus,» *Medical Clinics of North America*, vol. 88, nº 4, p. 787–835, 2004.
- [25] I. Calvo-Vázquez, O. Sánchez-Luna y A. L. Yáñez-Sosa, «Prevalencia de enfermedad renal crónica no diagnosticada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria a la salud,» *Medicina Interna de México*, vol. 31, nº 1, pp. 41-49, 2015.
- [26] J. Rodríguez Uribe, «Importancia de la diabetes, consecuencias y costos,» *Federación Mexicana de Diabetes, A.C.*, 2012.
- [27] S. Álvarez Andrés, «Caso clínico: Diabetes mellitus tipo 2,» *Nuberos Científica*, vol. 2, nº 13, pp. 44-49, 2014.
- [28] L. J. Uribe Valencia y J. A. Nocua Cifuentes, Análisis Cualitativo de los Efectos de las Variables Presentes en la Medición de Glucosa por Espectroscopía de Infrarrojo Cercano. Trabajo de Investigación, Nuberos Científica: Universidad Industrial de Santander, 2011.
- [29] Pan American Health Organization. All rights reserved., «La diabetes muestra una tendencia ascendente en las Américas,» <http://www.paho.org> , Washington, D.C, 2012.
- [30] R. d. I. Á. Rodríguez Bolaños, L. M. Reynales Shigematsu, J. A. Jiménez Ruíz, S. A.

- Juárez Márquez y M. Hernández Ávila, «Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo,» *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 28, n° 6, pp. 412-420, 2010.
- [31] M. Hernández-Ávila, J. Pablo Gutiérrez y N. Reynoso-Noverón, «Diabetes mellitus en México: El estado de la epidemia.,» *Salud Pública de México*, vol. 55, n° 2, pp. 129-136, 2013.
- [32] D. C. Klonoff y J. F. Perz, «Assisted Monitoring of Blood Glucose: Special Safety Needs for a New Paradigm in Testing Glucose,» *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, n° 5, pp. 1027-1031, 2010.
- [33] J. A. Romero Llano, Diseño y Desarrollo de un Glucómetro Mediante la Técnica de Detección de Glucosa por Luz Infrarroja, Tesis, Santiago de Calí: Universidad Autónoma de Occidente, 2013.
- [34] A. P. Kretz y D. Styblo, «Toward Continuous Blood Glucose Monitoring,» *Medical Device & Diagnostic Industry*, 2003.
- [35] A. Tura, A. Maran y G. Pacini, «Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria,» *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 77, n° 1, pp. 16-40, 2007.
- [36] O. Olarte, . W. Van Moer, K. Barbé, Y. Van Ingelgem y A. Hubin, «Using Random Phase Multisines to Perform Non-Invasive Glucose Measurements,» de *2011 IEEE International Workshop on Medical Measurements and Applications Proceedings (MeMeA)*, Bari, 2011.
- [37] A. Srivastava, K. Chowdhry, S. Sharma y N. Sharma, «Measurement of glucose by using modulating ultrasound with optical technique in normal and diabetic human blood serum,» de *International Conference on Advances in Engineering and Technology Research*, Unnao, 2014.
- [38] S. Lee, V. Nayak, J. Dodds, M. Pishko y N. B. Smith, «Glucose Measurements With Sensors And Ultrasound,» *Ultrasound in Medicine and Biology*, vol. 31, n° 7, p. 971–977, 2005.
- [39] S. K. Vashist, «Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: a review.,» de *Analytica Chimica Acta*, 2012.

- [40] G. L. Coté, M. D. Fox y R. B. Northrop, «Noninvasive Optical Polarimetric Glucose Sensing Using a True Phase Measurement Technique,» *Biomedical Engineering*, vol. 39, n° 7, pp. 752 - 756, 1992.
- [41] R. Rawer, W. Stork y K.-D. Müller-Glaser, «Polarimetric Methods For Measurement Of Intra Ocular Glucose Concentration,» *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 47, n° s1a, p. 186–188, 2002.
- [42] M. Yokota, Y. Sato, I. Yamaguchi, T. Kenmochi y T. Yoshino, «A compact polarimetric glucose sensor using a high-performance fibre-optic Faraday rotator,» *Measurement Science and Technology*, vol. 15, p. 143–147, 2003.
- [43] B. Rabinovitch, W. F. March y R. L. Adams, «Noninvasive Glucose Monitoring of the Aqueous Humor of the Eye: Part I. Measurement of Very Small Optical Rotations,» *Diabetes Care*, vol. 5, n° 3, pp. 254-258, 1982.
- [44] W. F. March, B. Rabinovitch y R. L. Adams, «Noninvasive Glucose Monitoring of the Aqueous Humor of the Eye: Part II. Animal Studies and the Scleral Lens,» *Diabetes Care*, vol. 5, n° 3, pp. 259-265, 1982.
- [45] S. Feng, K. Yuan y D. Ye, «Precision of glucose measurement in Intralipid suspensions with optical coherence tomography,» de *International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, Shenzhen, 2008.
- [46] S.-j. Yeh, C. F. Hanna y O. S. Khalil, «Monitoring Blood Glucose Changes in Cutaneous Tissue by Temperature-modulated Localized Reflectance Measurements,» *Clinical Chemistry*, vol. 49, n° 6, p. 924–934, 2003.
- [47] Y. Wickramasinghe, Y. Yang y S. A. Spencer, «Current Problems and Potential Techniques in *In Vivo* Glucose Monitoring,» *Journal of Fluorescence*, vol. 14, n° 5, pp. 513-520, 2004.
- [48] H. A. MacKenzie, H. S. Ashton, S. Spiers, Y. Shen, S. S. Freeborn, J. Hannigan, J. Lindberg y P. Rae, «Advances in Photoacoustic Noninvasive Glucose Testing,» *Clinical Chemistry*, vol. 45, n° 9, p. 1587–1595, 1999.
- [49] R. Weiss, Y. Yegorchikov, A. Shusterman y I. Raz, «Noninvasive Continuous Glucose Monitoring Using Photoacoustic Technology—Results from the First 62 Subjects,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 9, n° 1, pp. 68-74, 2007.

- [50] O. S. Khalil, «Spectroscopic and Clinical Aspects of Noninvasive Glucose Measurements,» *Clinical Chemistry*, vol. 45, n° 2, pp. 165-177, 1999.
- [51] M. Ekanayake, G. Preethichandra y K. Kaneto, «An Amperometric Glucose Biosensor With Enhanced Measurement Stability and Sensitivity Using an Artificially Porous Conducting Polymer,» *Instrumentation and Measurement*, vol. 57, n° 8, pp. 1621 - 1626, 2008.
- [52] J. Castro Ramos, A. E. Villanueva Luna y C. M. Ortiz Lima, «Raman spectroscopy and its applications,» *ÓPTICA PURA Y APLICADA.*, vol. 46, n° 1, pp. 83-95, 2013.
- [53] H. Wang, A. M. D. Lee, H. Lui, D. I. McLean y H. Zeng, «A Method for accurate *in vivo* micro-Raman spectroscopic measurements under guidance of advanced microscopy imaging,» *Scientific reports*, vol. 3, n° 1, p. 1890, 2013.
- [54] D. I. Ellis y R. Goodacre, «Metabolic fingerprinting in disease diagnosis: biomedical applications of infrared and Raman spectroscopy.,» *The Analyst*, vol. 131, pp. 875-885, 2006.
- [55] A. Ergin y G. A. Thomas, «Non-Invasive Detection of Glucose in Porcine Eyes,» de *Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast Bioengineering Conference*, Hoboken, 2005.
- [56] A. M. K. Enejder, T. G. Scecina, J. Oh, M. Hunter, W.-C. Shih, S. Sasic, G. L. Horowitz y M. S. Feld, «Raman spectroscopy for noninvasive glucose measurements,» *Journal of Biomedical Optics*, vol. 10, n° 3, p. 031114 (artno), 2005.
- [57] H. M. Heise, «Technology for non-invasive monitoring of glucose,» de *18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Amsterdam, 1996.
- [58] J. L. Serrano Martínez, *Instrumentación y métodos de análisis químico*, Posgrado en Ingeniería del Agua y del Terreno, 2004.
- [59] J. E. Vargas, I. D. Castro y F. Fonthal, «Identificación Espectroscópica en la Región Media y Cercana del Infrarrojo para su Aplicación en Mediciones No Invasivas de Glucosa,» de *V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011*, Habana, Cuba, 2011.
- [60] C. Araujo-Andrade, F. Ruiz, J. R. Martínez y H. Terrones, «PREDICCIÓN NO INVASIVA DE LOS NIVELES FISIOLÓGICOS DE GLUCOSA UTILIZANDO

ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN INFRARROJA (NIR),» de *CONGRESO ANUAL DE LA AMCA "Asociación de México de Control Automático" 2004*, México, D.F., 2004.

- [61] L. Brancalion, M. P. Bamberg, T. Sakamaki y N. Kollias, «Attenuated Total Reflection±Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Possible Method to Investigate Biophysical Parameters of Stratum Corneum *In Vivo*,» *The Journal Of Investigative Dermatology*, vol. 116, nº 3, pp. 380-386, 2001.
- [62] S. N. Thennadil, J. L. Rennert, B. J. Wenzel, K. H. Hazen, T. L. Ruchti y M. B. Block, «Comparison of Glucose Concentration in Interstitial Fluid, and Capillary and Venous Blood During Rapid Changes in Blood Glucose Levels,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 3, nº 3, pp. 357-365, 2001.
- [63] B. C. Wilson y S. L. Jacques, «Optical Reflectance and Transmittance of Tissues Principles and Applications,» *IEEE Journal of Quantum Electronics*, vol. 26, nº 12, pp. 2186 - 2199, 1990.
- [64] A. Sieg, R. Guy y B. Delgado-Charro, «Noninvasive and Minimally Invasive Methods for Transdermal Glucose Monitoring,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 7, nº 1, pp. 174-197, 2005.
- [65] M. A. Pellett, J. Hadgraft y M. S. Roberts, «The back diffusion of glucose across human skin *in vitro*,» *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 193, nº 1, pp. 27-35, 1999.
- [66] K. M. Halprin y A. Ohkawara, «Glucose Utilization in the Human Epidermis: Its Control by Hexokinase,» *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 46, nº 3, pp. 278-282, 1966.
- [67] N. Y. Schurer y P. M. Elias, «The Biochemistry and Function of Stratum Corneum Lipids,» de *Advances in Lipid Research*, San Diego, California, Academic Press, Inc., 1991, pp. 27-51.
- [68] S. Vaddiraju, D. J. Burgess, I. Tomazos, F. C. Jain y F. Papadimitrakopoulos, «Technologies for Continuous Glucose Monitoring: Current Problems and Future Promises,» *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, nº 6, pp. 1541-1562, 2010.
- [69] R. R. Anderson y J. A. Parrish, «The Optics of Human Skin,» *The Journal of*

Investigative Dermatology, vol. 77, nº 1, pp. 13-19, 1981.

- [70] J. J. Burmeister y M. A. Arnolda, «Evaluation of Measurement Sites for Noninvasive Blood Glucose Sensing with Near-Infrared Transmission Spectroscopy,» *Clinical Chemistry*, vol. 45, nº 9, pp. 1621-1627, 1999.
- [71] C. Araujo-Andrade, *Espectroscopia Óptica Aplicada al Análisis Químico de la Sangre*, Ph.D. Tesis, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C., San Luis Potosí, S.L.P, MX, 2005.
- [72] Y. MARCUS, «Water Binding by Organic Molecules,» *CELL BIOCHEMISTRY AND FUNCTION*, vol. 13, pp. 157-163, 1995.
- [73] M. Cope, *THE DEVELOPMENT OF A NEAR INFRARED SPECTROSCOPY SYSTEM AND ITS APPLICATION FOR NON INVASIVE MONITORING OF CEREBRAL BLOOD AND TISSUE OXYGENATION IN THE NEWBORN INFANTS.*, Ph.D. Tesis, University College London, London, UK., 1991.
- [74] L. Yuliang, W. Zhiqiang, y L. Gang, «An *in Vivo* Acquisition Device for Near Infrared Blood Spectra,» de *Medical Devices and Biosensors, 2007. ISSS-MDBS 2007. 4th IEEE/EMBS International Summer School and Symposium on*, Cambridge, 2007.
- [75] K. Maruo, M. Tsurugi, J. Chin, T. Ota, H. Arimoto, Y. Yamada, M. Tamura, M. Ishii y Y. Ozaki, «Noninvasive Blood Glucose Assay Using a Newly Developed Near-Infrared System,» *Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 9, nº 2, pp. 322 - 330, 2003.
- [76] J. Hall y A. Pollard, «Near-Infrared Spectrophotometry:A New Dimension in Clinical Chemistry,» *Clinical Chemistry*, vol. 38, nº 9, pp. 1623-1631, 1992.
- [77] K. MARUO, T. OOTA, M. TSURUGI, T. NAKAGAWA, . H. ARIMOTO, M. TAMURA, Y. OZAKI y Y. YAMADA, «New Methodology to Obtain a Calibration Model for Noninvasive Near-Infrared Blood Glucose Monitoring,» *Applied Spectroscopy*, vol. 60, nº 4, pp. 441-449, 2006.
- [78] I. Gabriely, R. Wozniak, M. Mevorach, J. Kaplan, Y. Aharon y H. Shamon, «Transcutaneous Glucose Measurement Using Near-Infrared Spectroscopy During Hypoglycemia,» *Diabetes Care*, vol. 22, nº 12, pp. 2026-2032, 1999.

- [79] S. T. Fard, W. Hofmann, P. T. Fard, G. Böhm, M. Ortsiefer, E. Kwok, M.-C. Amann y L. Chrostowski, «Optical Absorption Glucose Measurements Using 2.3- μm Vertical-Cavity Semiconductor Lasers,» *Photonics Technology Letters, IEEE*, vol. 20, n° 11, pp. 930 - 932, 2008.
- [80] S. F. Malin, T. L. Ruchti, T. B. Blank, S. N. Thennadil y S. L. Monfre, «Noninvasive Prediction of Glucose by Near-Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy,» *Clinical Chemistry*, vol. 45, n° 9, p. 1651–1658, 1999.
- [81] C.-F. So, K.-S. Choi, T. K. Wong y J. W. Chung, «Recent advances in noninvasive glucose monitoring,» *Medical Devices: Evidence and Research*, vol. 5, pp. 45-52, 2012.
- [82] M. S. E. M. M. R. O. E. Kirill V. Larin, «Noninvasive Blood Glucose Monitoring With Optical Coherence Tomography,» *Diabetes Care*, vol. 25, n° 12, pp. 2263-2267, 2002.
- [83] O. S. Khalil, «Non-Invasive Glucose Measurement Technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 6, n° 5, pp. 660-697, 2004.
- [84] N. Peled, D. Wong y S. L. Gwalani, «Comparison of Glucose Levels in Capillary Blood Samples Obtained from a Variety of Body Sites,» *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 4, n° 1, pp. 35-44, 2004.
- [85] I. Harman-Boehm, A. Gal, A. M. Raykhman, J. D. Zahn, E. Naidis y Y. Mayzel, «Noninvasive Glucose Monitoring: A Novel Approach,» *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 3, n° 2, pp. 253-260, 2009.
- [86] N. D. Harris, S. B. Baykouchev, J. L. B. Marques, T. Cochrane, E. George, S. R. Heller y J. D. Ward, «A portable system for monitoring physiological responses to hypoglycaemia,» *Journal of Medical Engineering & Technology*, vol. 20, n° 6, pp. 196-202, 2009.
- [87] O. Abdallah, K. A. Alam y A. Bolz, «Towards Noninvasive Monitoring of Total Hemoglobin Concentration and Fractional Oxygen Saturation Based on Earlobe Pulse Oximetry,» *Springer Berlin Heidelberg*, vol. 22, n° 1680-0737, pp. 1738-1742, 2009.
- [88] R. R. Steuer y D. H. Harris, «System for noninvasive hematocrit monitoring».

Estados Unidos Patente US 6681128 B2, 20 Enero 2004.

- [89] J. L. Wolf, T. P. Walker, F. Huber y R. N. Caruso, «Wireless Health Monitor Device and System with Cognition». Estados Unidos Patente US 20070197881 A1, 23 Agosto 2007.
- [90] F. Hartley, «Non-invasive qualitative measurement of chemistry of blood and bodily fluids». Estados Unidos Patente US 8022366 B2, 20 Septiembre 2011.
- [91] S.-E. Carlson y G. Zund, «Device for monitoring a patient». Estados Unidos Patente US 20040152961 A1, 5 Agosto 2004.
- [92] V. Kupershmidt, «Optical phase modulator for high resolution phase measurements». Estados Unidos Patente US 5671301 A, 23 Septiembre 1997.
- [93] L. V. Razoumov y R. Miller II Robert, «Wireless Monitoring of Multiple Vital Signs». Estados Unidos Patente US 20110137141 A1, 9 Junio 2011.
- [94] A. M. Bullock, D. F. Ling, J. Roeder, H. Chih Ho y A. Schorlemmer, «Device for optical monitoring of constituent in tissue or body fluid sample using wavelength modulation spectroscopy, such as for blood glucose levels». Estados Unidos Patente US7356364 B1, 8 Abril 2008.
- [95] A. Gal, A. M. Raykhman, E. Naidis, Y. Mayzel, A. Klionsky y A. Diber, «Device for non-invasively measuring glucose». Estados Unidos Patente US 8235897 B2, 7 Agosto 2012.
- [96] M. Latarjet y A. Ruiz Liard , «2. Oído,» de *Anatomía Humana*, Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México, Sao Paulo, Editorial Medica Panamericana, 2006, pp. 436-441.
- [97] H. Gray, «The External Ear,» de *Anatomy of the Human Body*, 1918, pp. 649-652.
- [98] M. P. Groover, «Propiedades Mecánicas de los Materiales,» de *Fundamentos de Manufactura Moderna*, México, Pearson, Prentice Hall, 1997, pp. 43-57.
- [99] J. Jaime García y D. Humberto Cortés, «Modelo bifásico no-lineal de elementos finitos para el análisis mecánico de tejidos biológicos,» *Ingeniería & Desarrollo*, n° 19, pp. 57-73, 2006.
- [100] M. W. Beatty, A. G. Wee, D. B. Marx, L. Ridgway y B. Simetich, «Viscoelastic

Properties of Human Facial Skin – A Pilot Study,» de *UNIVERSITY OF NEBRASKA MEDICAL CENTER unmc.edu*, Lincoln, 2014.

- [101] T. T. Goodell, «An *In vitro* Quantification of Pressures Exerted by Earlobe Pulse Oximeter Probes Following Reports of Device-related Pressure Ulcers in ICU Patients,» *Ostomy Wound Management*, pp. 30-24, 2012.
- [102] ASTM International, "Standard Test Methods for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insulating Materials". United States Patent PA 19428-2959, January 2016.
- [103] ASTM International, "Standard Test Methods for Determining the Izod Pendulum Impact Resistance of Plastics". United States Patent PA 19428-2959, October 2015.