

Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería de las Tecnologías
Industriales

Análisis e implementación de un sensor para la
detección no invasiva de glucosa

Autor: Ángel María Fernández Barahona

Tutora: Laura M. Roa Romero

Dep. Ingeniería de Sistemas y Automática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2015



Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería de las Tecnologías Industriales

Análisis e implementación de un sensor para la detección no invasiva de glucosa

Autor:

Ángel María Fernández Barahona

Tutora:

Laura M. Roa Romero

Catedrática de Universidad

Dep. Ingeniería de Sistemas y Automática

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2015

Proyecto Fin de Carrera: Análisis e implementación de un sensor para la detección no invasiva de glucosa

Autor: Ángel María Fernández Barahona

Tutora: Laura M. Roa Romero

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2015

El Secretario del Tribunal

Agradecimientos

A David Naranjo, por su ayuda con los programas de diseño de circuitos impresos y a la hora de la construcción del prototipo del sensor.

A mi querido amigo Ignacio Herranz, por prestarse voluntario para realizar la pruebas del sensor y aportar su glucómetro para poder realizar medidas comparativas.

Índice de Figuras	xi
Notación	xii
Resumen	13
Abstract	15
Introducción	17
1 Conocimientos base de carácter médico	1
1.1 <i>La glucosa</i>	1
1.1.1 Niveles bajos	1
1.1.2 Niveles altos	1
1.2 <i>El trifosfato de adenosina (ATP)</i>	2
1.2.1 Funcionamiento	2
1.2.2 Estructura	3
1.3 <i>Liberación de la energía de la glucosa</i>	3
1.3.1 Proceso	3
1.3.2 Eficiencia	4
1.4 <i>La insulina</i>	4
1.4.1 Funcionamiento	4
1.5 <i>La diabetes mellitus</i>	4
1.5.1 Tipo I	4
1.5.2 Tipo II	5
2 Medida de la glucosa en sangre	6
2.1 <i>Los glucómetros</i>	6
2.1.1 Tecnología	6
2.1.2 Inconvenientes	7
2.2 <i>Sensores implantados</i>	7
2.2.1 Problemática asociada	7
2.3 <i>Prestaciones de los glucómetros</i>	8
2.3.1 Estudio sobre la eficiencia	8
2.3.2 Resultados	8
3 Técnicas no invasivas	9
3.1 <i>Listado de tecnologías</i>	9
3.1.1 Espectroscopia NIR	9
3.1.2 Espectroscopia Mid-IR	9
3.1.3 Ultrasonidos	10
3.1.4 Recolección de fluidos	10
3.1.5 Bioimpedancia	10
3.1.6 Iontoforesis	10
3.1.7 Elección de tecnologías	10
3.2 <i>Análisis: Espectroscopia NIR</i>	11
3.2.1 Principio físico	11

3.2.2	Longitud de onda	12
3.3	<i>Análisis: Bioimpedancia</i>	12
3.3.1	Modelo del organismo	12
3.3.2	Análisis del modelo	13
3.4	<i>Conclusiones</i>	14
4	Materiales y métodos	15
4.1	<i>Programas</i>	15
4.2	<i>Instrumentación</i>	15
4.3	<i>Componentes empleados</i>	15
4.4	<i>Métodos</i>	15
5	Diseño e implementación del prototipo	16
5.1	<i>Uso de ultrasonidos</i>	16
5.1.1	Aplicación a nuestro sensor	17
5.2	<i>Uso de infrarrojos</i>	18
5.2.1	Aplicación a nuestro sensor	19
5.3	<i>Primer prototipo</i>	19
5.3.1	Capture	20
5.3.2	Layout	20
5.3.3	Resultados	21
5.4	<i>Prototipo final</i>	22
5.4.1	Capture	22
5.4.2	Layout	22
5.4.3	Placa	24
6	Pruebas y análisis de resultados	25
6.1	<i>Resultados</i>	26
6.2	<i>Análisis</i>	26
7	Conclusiones	28
	Anexo A	29
	Referencias	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa 2010	18
Figura 2 – Mapa 2014	18
Figura 3 - Evolucion de los niveles de glucosa tras una comida	2
Figura 4 - Estructura del ATP	3
Figura 5 - Influencia de la glucosa en la luz [7]	11
Figura 6 - Diagrama Cole-Cole	13
Figura 7 - Onda AM	16
Figura 8 - Esquema onda estacionaria	17
Figura 9 - Montaje del Amplificador Operacional	19
Figura 10 - Esquemático del prototipo en OrCAD Capture	20
Figura 11 - Layout del prototipo	21
Figura 12 - Imagen del prototipo	21
Figura 13 - Layout del emisor	22
Figura 14 - Layout del altavoz	23
Figura 15 - Layout del fotodiodo	23
Figura 16 - Placa Pinguino	24
Figura 17 - Esquema de los experimentos	25
Figura 18 - Glucómetro frente a prototipo	26

Notación

ATP	Trifosfato de adenosina
GOD	Glucosa Oxidasa
NIR	Near Infrared (infrarrojo cercano)

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es la creación de un prototipo de sensor de glucosa no invasivo. Por ello se han estudiado las distintas tecnologías que se investigan actualmente con esta finalidad, y tras profundizar en algunas de ellas se ha procedido a realizar la primera aproximación de un sensor empleando espectroscopia NIR y ultrasonidos.

Otras condiciones de diseño a tener en cuenta son las asociadas al uso del prototipo por parte del paciente. Por ello se ha buscado diseñar un prototipo pequeño, cómodo y de bajo coste.

Finalmente, se ha conseguido diseñar y construir un primer prototipo que da una respuesta satisfactoria de acuerdo a las bases del trabajo. Los resultados de los experimentos realizados han confirmado el correcto funcionamiento de las tecnologías empleadas, y en el apartado de conclusiones se han indicado las posibles mejoras observadas durante el trabajo de cara al futuro desarrollo de un sensor con estas tecnologías.

Abstract

The goal of this work is to create a non-invasive glucose sensor. Different technologies that are currently being developed have been studied in order to achieve this, and after further investigation in some of them, a prototype has been built using NIR spectroscopy and ultrasound technologies.

However, during the design process of the sensor the patient has also been taken into account, focusing mainly on comfort, portability and price of the final product.

The results of the experiments have been satisfactory and possible improvements have been made towards the future development of a sensor with these technologies.

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica asociada a la producción insuficiente de insulina o su uso ineficaz por parte del organismo. Esto implica un aumento de la glucosa en sangre, que con el tiempo daña el organismo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que en 2014 un 9% de los adultos mayores de 18 años padecía algún tipo de diabetes. [1]

Otro factor importante de la diabetes es que a pesar de ser erróneamente considerada una enfermedad de países altamente desarrollados, es en los países con ingresos bajos o medios donde más presente está en la población, y donde se producen más del 80% de las muertes directamente relacionadas con la diabetes. [1]

Por ello se busca la creación de un sensor de glucosa no invasivo, para facilitar a los pacientes el tratamiento de esta enfermedad cada vez más extendida, a la vez que se intenta mantener un precio reducido dada la situación económica-social de gran parte de los afectados.

Se incluyen a continuación dos mapas [2] que muestran el avance de la diabetes entre 2010 y 2014, mostrando por países el porcentaje de la población masculina mayor de 18 años con glucemia elevada en ayunas.

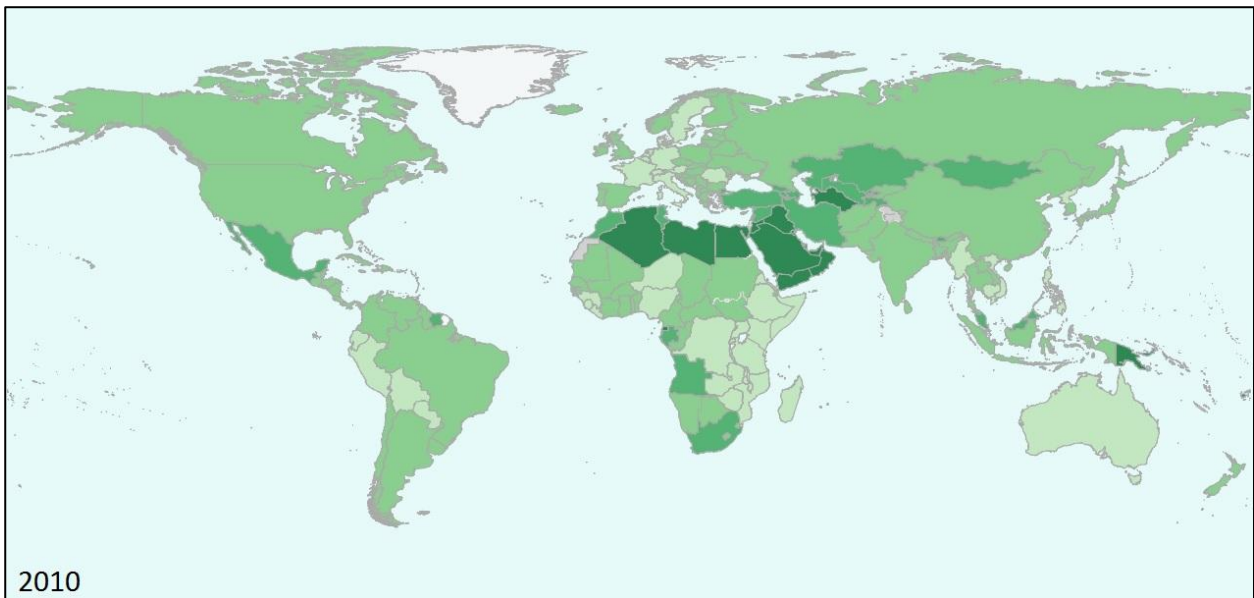


Figura 1 – Mapa 2010

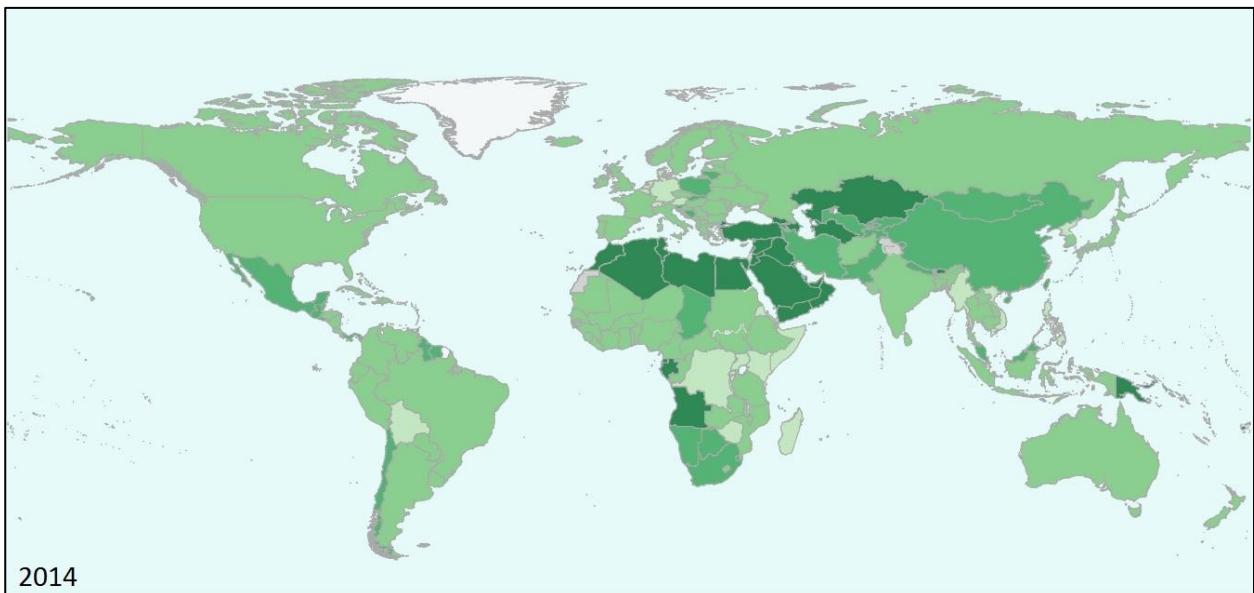
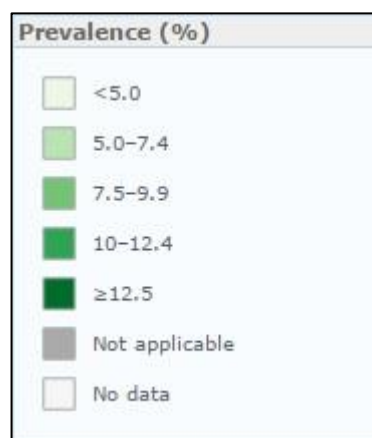


Figura 2 – Mapa 2014



1 CONOCIMIENTOS BASE DE CARÁCTER MÉDICO

Dadas las características de este trabajo de fin de grado, es necesaria una base de fisiología médica para su desarrollo con la que no suelen contar las personas del ámbito ingenieril. A continuación se presentan los distintos puntos que se han estudiado para la correcta comprensión del problema y el planteamiento de una solución.¹

1.1 La glucosa

La glucosa, un monosacárido o azúcar libre, es el más importante de los productos finales de la digestión de los hidratos de carbonos. Tras su absorción gran parte del resto de productos se transforman también en glucosa en el hígado, haciendo de esta la vía final para el transporte de casi todos los hidratos de carbono a las células.

La importancia de los niveles de glucosa viene de que es el sustrato más importante para los ciclos de producción de energía del organismo. Aparte, es el único nutriente usado de forma habitual por el encéfalo, la retina y el epitelio germinal de las gónadas. El nivel de glucosa en sangre en una persona sana oscila en los 90 mg/dl tras 3 o 4 horas sin comer, y no suele sobrepasar los 140 mg/dl tras una comida abundante en hidratos de carbono.

1.1.1 Niveles bajos

Para niveles muy bajos de glucosa en sangre se puede producir un shock hipoglucémico, resultando en lipotimia e incluso coma.

1.1.2 Niveles altos

Los niveles muy altos ejercen una presión osmótica intensa en el líquido extracelular y pueden provocar deshidratación celular. Aparte se produce una pérdida de glucosa por la orina, que conlleva un descenso de líquidos y electrolitos orgánicos. Por último, causan daños en muchos tejidos, especialmente los vasos sanguíneos, aumentando el riesgo de sufrir lesiones vasculares. De ahí la importancia controlar el nivel de la glucosa en sangre.

¹ La información de este capítulo se ha obtenido de [13]

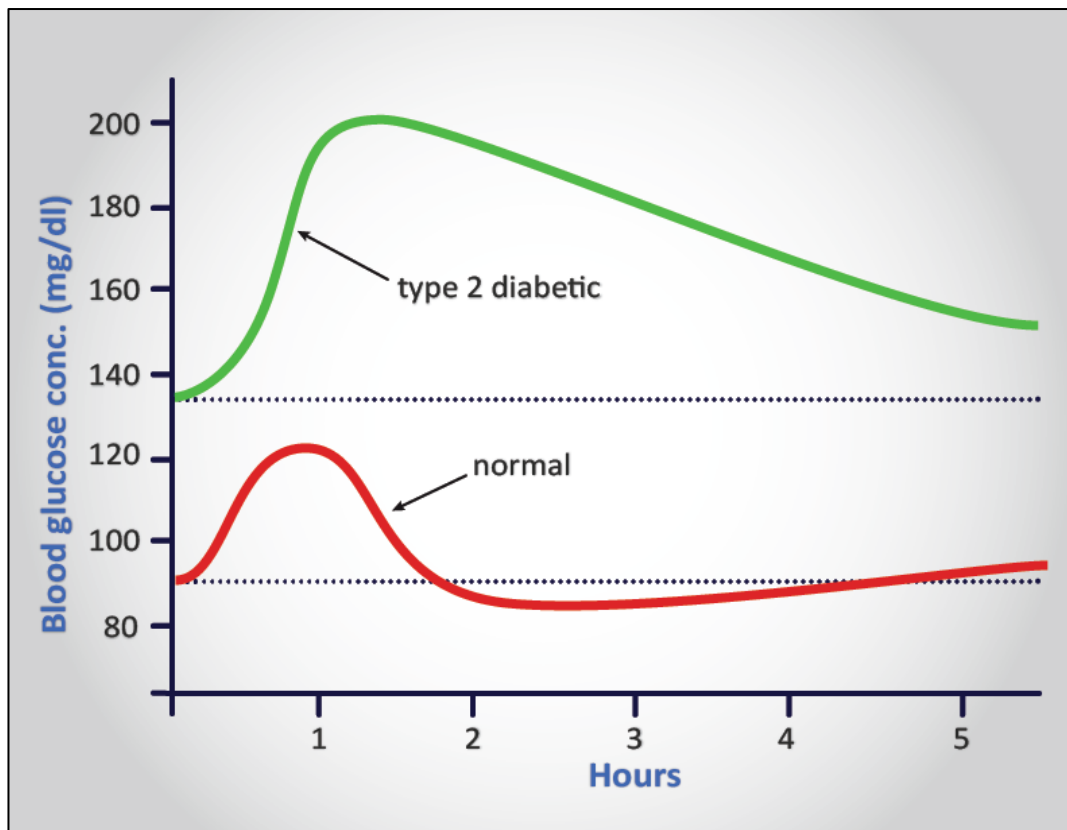


Figura 3 - Evolucion de los niveles de glucosa tras una comida

1.2 El trifosfato de adenosina (ATP)

Conocido como “la moneda energética del organismo”, el ATP es un compuesto químico presente en todas las células del cuerpo, producto de la combinación de adenina, ribosa y tres radicales fosfatos. Los dos últimos radicales están unidos al resto de la molécula mediante enlaces de alta energía.

1.2.1 Funcionamiento

Cada uno de estos enlaces contiene una cantidad de energía libre por mol de ATP de 7300 calorías en condiciones normalizadas o 12000 calorías en las condiciones habituales del cuerpo. La escisión de uno de estos radicales libera por lo tanto 12000 calorías de energía dentro del organismo, y el ATP pasa a ser ADP (Difosfato de adenosina) + PO_3 . La pérdida del segundo radical ocurre de manera similar y transforma el ADP en AMP (Monofosfato de adenosina).

Prácticamente todos los mecanismos fisiológicos que requieren energía la obtienen del ATP (o compuestos similares de alta energía) y liberan ADP. A su vez, la energía liberada por la glucosa obtenida de los alimentos se emplea para formar de nuevo el ATP.

1.2.2 Estructura

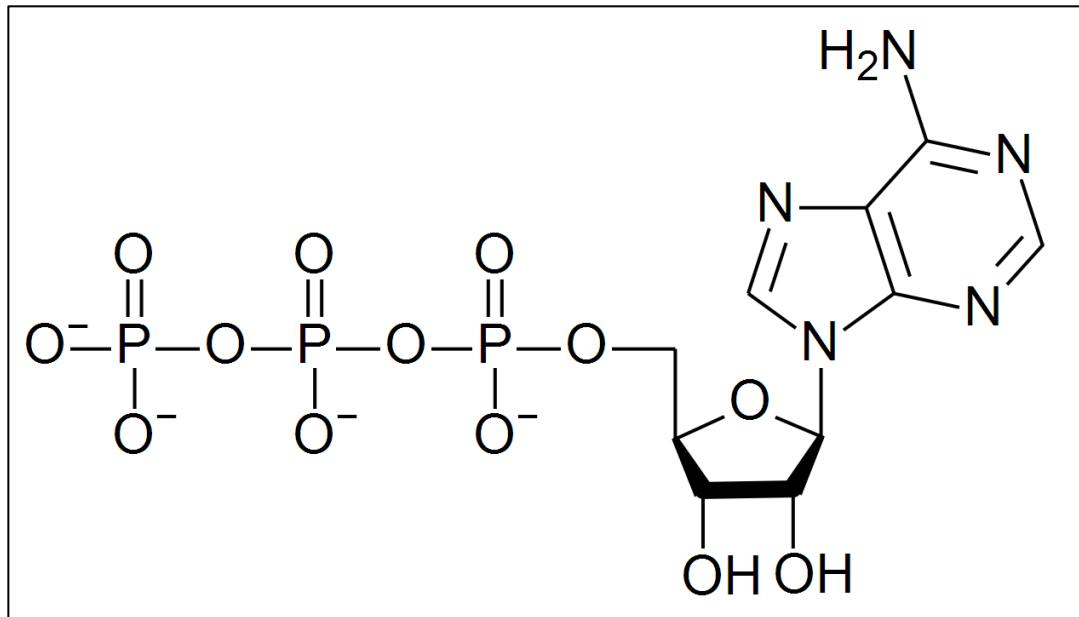


Figura 4 - Estructura del ATP

1.3 Liberación de la energía de la glucosa

Tras su absorción celular la glucosa se emplea de inmediato para formar ATP o es almacenada en forma de glucógeno, un gran polímero de glucosa. Todas las células pueden almacenar pequeñas cantidades de este, pero lo almacenan en grandes cantidades las células hepáticas y musculares. Esta transformación evita alterar la presión osmótica de los líquidos intracelulares. Posteriormente este glucógeno vuelve a transformarse en glucosa cuando los niveles de esta bajen.

1.3.1 Proceso

La oxidación completa de un mol de glucosa libera 686000 calorías de energía, y como solo se necesitan 12000 para la formación de un mol de atp resultaría un desperdicio realizar el proceso en un solo paso. Por ello se realizan las siguientes etapas:

- Glucólisis
- Conversión del ácido pirúvico en acetil coenzima A
- Ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs
- Oxidación del hidrógeno

1.3.2 Eficiencia

Tras realizarse todos estos ciclos, nos encontramos que se han formado 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa degradada en dióxido de carbono y agua. Por lo tanto se han almacenado 456000 calorías de energía en forma de ATP a partir de las 686000 de la glucosa, dando como resultado una eficacia global del 66%. El 34% restante se pierde en forma de calor.

1.4 La insulina

La insulina es una hormona, generada en las células beta del páncreas, asociada a la abundancia de energía. Su secreción está controlada, entre otros factores, por la glucemia o nivel de concentración de glucosa en sangre, aumentando en grandes cantidades y con enorme rapidez ante niveles altos de glucemia.

1.4.1 Funcionamiento

La función de la insulina respecto a la glucosa es favorecer su captación rápida por parte de las células, su aprovechamiento y las funciones necesarias para almacenarla. Esto ocurre en casi todos los tejidos del organismo, pero especialmente en los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

Una de las funciones más importantes de la insulina es favorecer el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida tras una comida. Más tarde, cuando no se disponga de alimento, la glucemia disminuye y con ella los niveles de insulina, y por ello el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa que es liberada a la sangre, evitando así que se alcancen valores bajos de glucemia en los periodos entre comidas.

1.5 La diabetes mellitus

La diabetes es un síndrome que altera el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, dividida en dos tipos. La tipo I, o insulino dependiente, consiste en una deficiencia de la producción y secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. La tipo II consiste en una menor sensibilidad a la insulina por parte del organismo, conocida como resistencia a la insulina.

1.5.1 Tipo I

La diabetes tipo I se caracteriza por una marcada tendencia hereditaria y porque suele comenzar durante la adolescencia, aunque pueden darse casos a cualquier edad. Representa entre el 5 y 10% de los casos de diabetes. La falta de insulina reduce la eficacia de utilización de la glucosa, y por ello la glucemia

aumenta entre 300 y 1200 mg/dl. Este aumento conlleva la pérdida de glucosa por orina, que comienza cuando la glucemia sobrepasa los 180 mg/dl. El tratamiento consiste en inyección de insulina, de forma personalizada para cada paciente según sus necesidades.

1.5.2 Tipo II

La diabetes tipo II, mucho más común, suele desarrollarse de manera gradual y aparecer en adultos. El factor de mayor riesgo es la obesidad, que ha provocado su aparición incluso en jóvenes. El desarrollo de la resistencia a la insulina está asociado a la acumulación de tejido adiposo en la zona abdominal.

Esta resistencia implica el aumento de los niveles de insulina en sangre, que de manera prolongada agotan las células beta del páncreas. Estas dejan de producir gradualmente las grandes cantidades de insulina necesarias debido a la resistencia, y pueden ser dañadas por la acumulación de lípidos en el páncreas. El tratamiento inicial consiste en dieta y ejercicio, y en caso de que fracase, administrar fármacos que aumenten la sensibilidad a la insulina, o inyectar insulina.

2 MEDIDA DE LA GLUCOSA EN SANGRE

Como se ha visto en el anterior capítulo, el control de los niveles de glucosa en sangre es fundamental para los pacientes con cualquier tipo de diabetes mellitus, ya que niveles extremadamente altos o bajos de glucemia pueden causar graves daños en el organismo. Para realizar estas medidas tenemos varias posibilidades. La original y más fiable es el análisis en un laboratorio por parte de personal especializado. Con una precisión similar, existen equipos de medida continua basados en sondas que se le inyectan al paciente.

Sin embargo, estos métodos suponen una gran carga para el paciente, impidiendo que pueda realizar una vida normal dada la necesidad de continuas visitas a hospitales o centros de salud. Por ello se han desarrollado una serie de aparatos conocidos como medidores portátiles de glucosa, o glucómetros.²

2.1 Los glucómetros

Estos dispositivos permiten al paciente realizar un autocontrol de sus niveles de glucosa, y junto con las inyecciones de insulina le permiten llevar una vida normal. Suelen realizar la medida a partir de una muestra de sangre en una pequeña tira reactiva, y su precisión respecto a las otras técnicas es lo suficientemente satisfactoria como para emplearlo como método habitual de control de la glucemia.

El glucómetro más habitual consiste en un pequeño dispositivo con una pantalla para mostrar las medidas y un hueco para colocar las tiras reactivas.

2.1.1 Tecnología

Por medio de una pequeña lanceta el paciente obtiene una gota de sangre, habitualmente de la yema o el lateral de un dedo de la mano, con la que impregna la tira reactiva para realizar la medida. Para cada medida se emplean una tira reactiva y una aguja de lanceta nuevas. Los sensores más usados para tomar las medidas son sensores electroquímicos que usan la técnica amperométrica, ya que ofrecen la posibilidad de calibrar una respuesta lineal para un gran parte del rango habitual de concentraciones de glucosa sanguínea.

Se emplea un electrodo que produce una corriente proporcional al flujo de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que pasa por su superficie, o alternativamente al flujo de oxígeno (O_2). El electrodo está rodeado por una membrana que contiene glucosa oxidasa (GOD) inmovilizada.

² Información obtenida de las siguientes patentes: US Patent No 20080166791, US Patent No 2008214912, US Patent No 4680268 y US Patent No 5356786

La glucosa de la muestra inicia una reacción catalizada por GOD, que consume oxígeno y produce peróxido de hidrógeno. Un incremento de la concentración de glucosa produce un aumento del flujo de glucosa por la membrana e incrementa el ratio de la reacción. Este aumento debe incrementar la concentración de peróxido de hidrógeno y disminuir la de oxígeno en la membrana, lo cual aumenta la corriente detectada por el electrodo en un sensor basado en el peróxido de hidrógeno, o la disminuye en un sensor basado en el oxígeno. El método basado en el oxígeno requiere también como referencia otro electrodo sin la encima GOD.

2.1.2 Inconvenientes

Por otra parte, estos sensores necesitan solventar varios problemas antes de ser puestos en uso. El primero de ellos son las interferencias electroquímicas, ya que el electrodo debe ser excitado únicamente por el compuesto sobre el que se trabaja. Por ello se necesita una membrana interna permeable únicamente a ese compuesto.

Otro problema es la desactivación de la enzima GOD por parte del peróxido de hidrógeno. En los sensores basados en el oxígeno esto se puede solucionar inmovilizando junto a GOD la enzima catalasa, la cual consume el peróxido de hidrógeno.

2.2 Sensores implantados

Una solución que supondría un aumento de la calidad de vida de los pacientes con diabetes sería un sensor implantado en el cuerpo de forma permanente, que midiese de forma constante o intervalos regulares los niveles de glucosa y mandase un aviso a un dispositivo externo, por ejemplo un móvil, cuando los niveles fuesen peligrosos.

2.2.1 Problemática asociada

Actualmente esta opción se contempla como casi imposible debido a que este tipo de sensores no funcionarían, o al menos no lo harían por mucho tiempo. La glucosa oxidasa es demasiado inestable como para permanecer activa durante largos periodos de tiempo en el interior del cuerpo humano a la temperatura corporal. Se cree también que posiblemente fuera destruida por bacterias u hongos.

Por otro lado, la membrana permeable de los electrodos puede ser destruida por células del tejido humano o enzimas, o estas pueden interferir en la permeabilidad de la glucosa a través de la membrana. También se piensa que la cantidad de oxígeno disponible para la reacción podría ser insuficiente.

En resumen, existen multitud de motivos para pensar que en la actualidad es imposible realizar un control de la glucemia mediante sensores implantados dentro del cuerpo.

2.3 Prestaciones de los glucómetros

Dado que están pensados para el uso independiente por parte del paciente, es fundamental comprobar el correcto funcionamiento de los glucómetros, para evitar medidas incorrectas que pudieran llevar a que el paciente se suministrase cantidades incorrectas de insulina que pudiesen ser peligrosas.

2.3.1 Estudio sobre la eficiencia

Se realizó un estudio entre mayo de 2010 y enero de 2011 en el Centro de Salud ZonaVIII de Albacete [3], se tomaron muestras de 50 pacientes diabéticos con distintos tratamientos, con un 48% de mujeres y de edades comprendidas entre los 14 y 91 años.

Se tomaron como muestras gotas de sangre obtenidas mediante punción capilar en un dedo limpiado con agua destilada, y de una misma gota se realizaba el análisis con 7 glucómetros distintos. Posteriormente se comparaban los resultados con los obtenidos en el laboratorio a partir de sangre venosa. En todo momento se controlaron adecuadamente factores como la calibración de los glucómetros, las condiciones ambiente de humedad y temperatura, o la caducidad de las tiras reactivas.

2.3.2 Resultados

Los resultados mostraron que la diferencias entre las medias de los glucómetros y la media del laboratorio oscilan entre -8.08 y 18.16 mg/dl según el glucómetro. Se obtuvieron glucemias entre 23 mg/dl de mínimo y 292 mg/dl de máximo, y se pudo observar que la fiabilidad de los glucómetros disminuía en los valores más extremos de glucemia.

Por ello, se considera que los glucómetros son satisfactorios para el autocontrol del paciente en el día a día, pero se considera necesaria la comparación periódica con los análisis del laboratorio. También se destaca la importancia de la educación del paciente diabético para que cuide la higiene y conservación del medidor.

3 TÉCNICAS NO INVASIVAS

La diabetes requiere un control continuo de los niveles de glucosa en sangre. Por ello sería beneficioso para los pacientes un método de medida no invasivo, que les ayudase en el tratamiento de la enfermedad día a día. Actualmente existen varias tecnologías en estudio con esta finalidad.

En este capítulo veremos varias de estas tecnologías, buscando en ellas tanto la eficiencia de su uso en sensores como su comodidad para el paciente y su precio, dado el sector de la población mundial que está más afectado por la diabetes como vimos anteriormente.

3.1 Listado de tecnologías

A continuación se analizan brevemente las distintas tecnologías existentes [4], comprobando su viabilidad para elegir cuales se han de investigar en profundidad.

3.1.1 Espectroscopia NIR

La región del infrarrojo cercano se encuentra en el espectro entre los 750 y los 2500 nm. Aplicando un rayo de luz de estas características al cuerpo se puede realizar medidas en tejidos con una profundidad de hasta 100mm, disminuyendo la profundidad según aumenta la longitud de onda.

La concentración de glucosa puede estimarse según la variación de la intensidad de la luz que atraviese o sea reflejada por un tejido, ya que esta depende de la composición química del tejido, que absorbe o expande la luz. Sin embargo existen múltiples factores que pueden interferir en la medida (presión sanguínea, propiedades de la piel, etc.) [5].

3.1.2 Espectroscopia Mid-IR

La región del infrarrojo medio se encuentra en el espectro entre los 2500 y los 10000 nm. Esta tecnología es similar a la anterior, con la diferencia de que debido a las longitudes de onda mayores aumenta la absorción y disminuye la expansión de la luz.

Por ello la penetración de la luz es mucho menor (unos pocos micrómetros), lo que descarta el uso de esta tecnología a favor de la espectroscopia NIR, que puede alcanzar profundidades mayores.

3.1.3 Ultrasonidos

El uso de esta tecnología se basa en la espectroscopia fotoacústica. Usando un pulso de un laser se excita un fluido, que absorbe la luz y se calienta, generando una onda de presión ultrasónica que puede ser detectada. Dado que el agua tiene poca respuesta fotoacústica, es fácil determinar componentes en ella como la glucosa.

Sin embargo esta técnica es muy sensible a interferencias químicas (distintos componentes biológicos) y físicas (temperatura, presión) [6]. Además aparte de ser absorbida, la luz se expande al atravesar el fluido, lo que complica los cálculos y puede introducir errores en la medida si no se tiene en cuenta correctamente.

3.1.4 Recolección de fluidos

Usando un laser o ultrasonidos se crea una matriz de huecos microscópicos en la piel, a través de los cuales fluye el líquido intersticial que contiene glucosa. El único problema que puede presentar esta tecnología es una diferencia entre los niveles de glucosa sanguínea y del fluido intersticial.

Por otro lado, esta técnica no puede considerarse enteramente no invasiva. Aunque es cierto que no llega a los niveles de las técnicas tradicionales, no es apta para este trabajo.

3.1.5 Bioimpedancia

La impedancia eléctrica de muchos tejidos del cuerpo depende, entre otros factores, de la concentración de glucosa. Haciendo que una pequeña corriente eléctrica atraviese el cuerpo y midiendo la caída de tensión que se produce se pueden estimar los niveles de glucosa.

3.1.6 Iontoforesis

Colocando un ánodo y un cátodo en la piel se puede crear el flujo de una pequeña corriente eléctrica a través de esta. La glucosa intersticial, a pesar de ser una molécula sin carga, es transportada por iones de sodio hacia el cátodo, donde se coloca un sensor tradicional. Este es un uso inverso de la iontoforesis tradicional.

Sin embargo, la técnica causa una irritación en la piel, y no es efectiva si el paciente está sudando.

3.1.7 Elección de tecnologías

De todas las tecnologías vistas anteriormente, se van a estudiar de cara al diseño del prototipo la espectroscopia NIR y la bioimpedancia, al ser de las que más se ajustan a todos los objetivos del proyecto. Aparte son las técnicas en las que se han observado más resultados satisfactorios, y más estudiadas actualmente.

3.2 Análisis: Espectroscopia NIR

Para este método de medida de glucosa se emplea luz en la región entre los 700 y 2500 nm (Near-infrared). La luz es generada, normalmente por un LED, y emitida hacia la piel, donde realiza un recorrido curvo hasta que vuelve a la piel y es captada por un fotodetector que genera una corriente proporcional a la intensidad lumínica recibida. [7]

En caso de que emisor y receptor estén en un mismo plano, la profundidad a la que llega la luz depende de la distancia entre emisor y receptor (hasta la mitad de esta) y del tipo de radiación emitida, alcanzando la región NIR una profundidad mayor a las de otras regiones del espectro infrarrojo (por ejemplo Mid-IR), y suficiente como para llegar a los vasos sanguíneos

3.2.1 Principio físico

El principio físico en el que se basa esta técnica consiste en la teoría del transporte de la luz, según la cual la intensidad de luz reflejada (I) es función de la intensidad de luz incidente (I_0), multiplicada por la exponencial de menos la longitud del camino recorrido por un coeficiente. Dicho coeficiente (μ_{eff}) depende del coeficiente de absorción (μ_a) y del coeficiente de dispersión reducido (μ'_s) de los tejidos por los que pasa la luz, ambos dependientes de la concentración de glucosa.

$$I = I_0 e^{-\mu_{eff}L} \quad \mu_{eff} = [3\mu_a(\mu_a + \mu'_s)]^{1/2}$$

Un aumento de concentración de glucosa implica una reducción las propiedades dispersoras de los tejidos, lo que reduce el coeficiente y por ello disminuye la longitud del camino óptico. Todo esto hace que aumente la intensidad lumínica que recibe el fotodetector.

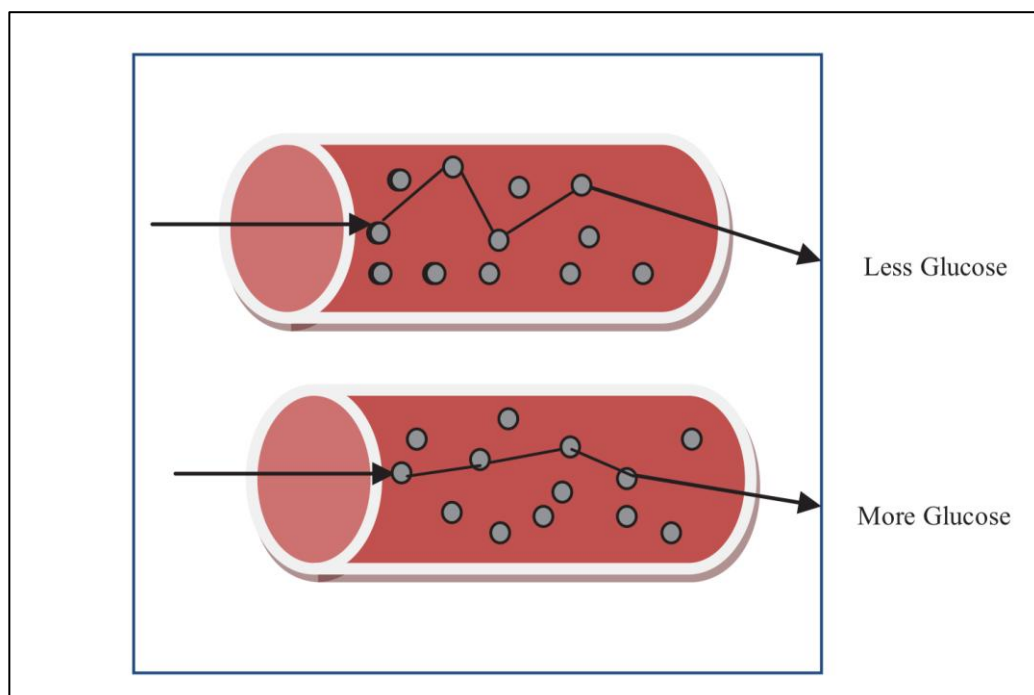


Figura 5 - Influencia de la glucosa en la luz [7]

3.2.2 Longitud de onda

El tramo entre 700 y 1100 nm se considera el adecuado para las medidas con radiación NIR por motivos terapéuticos. La glucosa presenta picos de absorción en 940nm, 970nm y 1197 nm, y otros picos mayores en sucesivas regiones. Sin embargo, cerca de los 940nm se produce una atenuación mínima por parte de otros componentes que podrían interferir en la medida, como por ejemplo el agua. Por ello trabajando en esta longitud de onda se logra aproximadamente que solo intervenga la glucosa, logrando el efecto de la figura 5.

Por último, en un estudio comparativo entre la radiación a 940nm y 950nm [8], se demostró que esta última presenta una respuesta más consistente a la variación de niveles de glucosa, aparte de presentar un rango de voltajes mayor para un mismo sensor.

3.3 Análisis: Bioimpedancia

La técnica de la bioimpedancia se basa en introducir una pequeña corriente alterna en el cuerpo, y posteriormente medir una caída de tensión que varía según la impedancia eléctrica de los tejidos por los que pasa. Esta impedancia depende a su vez de diversas características de los tejidos, y entre ellas se encuentra la concentración de glucosa.³

3.3.1 Modelo del organismo

El cuerpo es un sistema tremendamente complejo compuesto por millones de células, pero sin embargo existe un modelo suficientemente preciso y, a la vez, sencillo. Se trata de contemplarlo como un sistema de dos compartimentos, el líquido extracelular y el intracelular, separados por la membrana de las células. Esto se debe a que las concentraciones de diversos iones disueltos en agua son distintas en estos líquidos.

Los líquidos intra y extracelular, al tratarse de disoluciones de iones, son excelentes conductores eléctricos. Por otro lado, la membrana celular tiene una baja conductividad, y al encontrarse entre estos dos medios con alta conductividad tiene un comportamiento que puede aproximarse como el de un condensador.

Al introducir corriente alterna a baja frecuencia en el cuerpo, la membrana celular actuará como una alta impedancia, haciendo que la corriente circule principalmente por el líquido extracelular. Según aumente la frecuencia este efecto disminuye, permitiendo el paso de corriente por el líquido intracelular y, en general, reduciendo la impedancia total al disminuir la longitud del camino que recorre la corriente.

³ Esta sección se ha elaborado a partir de la información de [14]

3.3.2 Análisis del modelo

Este comportamiento se puede modelar como una resistencia (R_e , del líquido extracelular) en paralelo con una resistencia (R_i , del líquido intracelular) y un condensador (C , de la membrana celular) en serie. A frecuencia 0 o corriente continua, el condensador actúa como un aislante y la impedancia total es únicamente resistiva e equivalente a R_e . A frecuencia infinita el condensador se cortocircuita y la impedancia total es de nuevo únicamente resistiva e igual al paralelo de R_e y R_i .

Como por motivos prácticos no se puede aplicar corriente continua o corriente alterna a muy alta frecuencia al cuerpo, se limita el rango de frecuencias entre 5 kHz y 1 MHz. Por ello se calculan las resistencias a frecuencia cero e infinita por extrapolación mediante el plano Cole-Cole, que es una representación gráfica de la resistencia frente a la reactancia donde se muestra la reactancia para frecuencias desde cero hasta el infinito.

Este modelo puede hacerse más preciso teniendo en cuenta las imperfecciones de la membrana, ya que esta no actúa como un condensador perfecto. Esto se puede modelar incluyendo una constante de tiempo al condensador. A efectos del diagrama Cole-Cole implica que el centro del círculo de la impedancia se encuentra por debajo del eje de la resistencia.

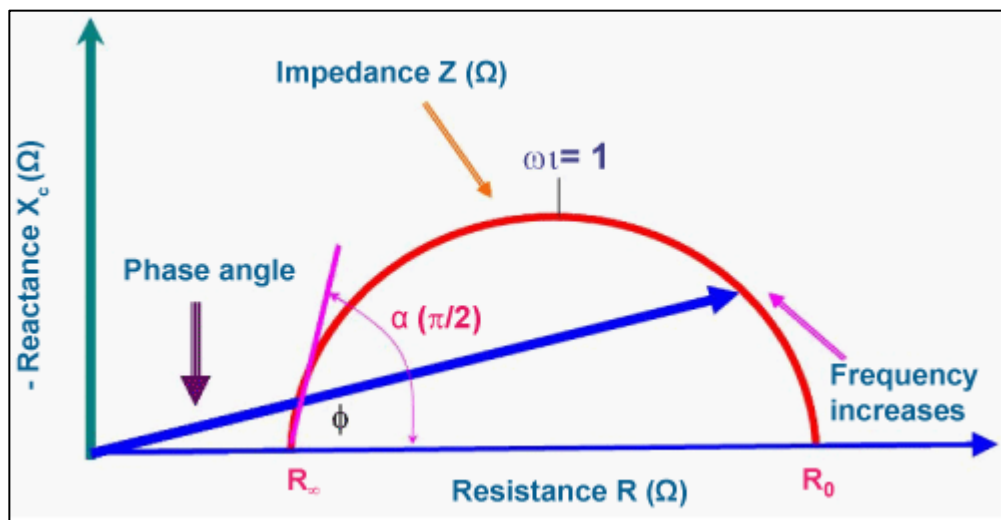


Figura 6 - Diagrama Cole-Cole

Para la toma de medidas, uno de los aspectos fundamentales es el uso de electrodos que no interfieran en las medidas. Se suelen emplear compuestos de plata y cloro por el poco ruido que introducen en la medida y por ser imposibles de polarizar (actuarían como un condensador dado el caso). También es importante su configuración, existiendo dos posibilidades: 2 electrodos y 4 electrodos. El método más usado, de 4 electrodos, consiste en introducir la corriente por los electrodos más alejados y medirla usando los más cercanos. Después pasa por un amplificador cuya impedancia de entrada es mucho mayor que la de los electrodos, haciendo que esta sea despreciable.

Por último, se mide la impedancia ya sea usando una configuración puente, muy común en la instrumentación electrónica, o una detección por fase, que requiere un convertidor ADC pero que tiene mayor precisión. Una vez obtenida la bioimpedancia, se pueden procesar su módulo y fase mediante modelos matemáticos para obtener información del organismo. Se ha demostrado [9] que distintos niveles de concentración de glucosa en sangre cambian la fase de la bioimpedancia.

3.4 Conclusiones

De las diversas técnicas que se han visto, dos son más apropiadas para nuestro objetivo. Sin embargo, se ha descartado la bioimpedancia a favor de la espectroscopia NIR ya que para mejorar las medidas usando bioimpedancia es conveniente usar sensores distribuidos por el cuerpo (brazo-brazo o brazo-pierna por ejemplo) y conviene que el paciente se encuentre tumbado a la hora de realizar la medida.

Por otro lado, usando la espectroscopia NIR se podrían acoplar todos los elementos del prototipo en un pequeño dispositivo que se asemeje a un pulsioxímetro, facilitando así su uso por parte del paciente. Además, esta técnica se puede combinar con ultrasonidos para mejorar la medida, como veremos a continuación.

Por lo tanto, el prototipo usará espectroscopia NIR apoyándose en ultrasonidos para realizar las medidas de glucosa.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación se exponen los distintos programas, instrumentación y componentes usados durante el desarrollo e implementación del prototipo

4.1 Programas

- OrCAD Capture: diseño de los circuitos del prototipo.
- OrCAD Layout: diseño de los circuitos impresos a partir de los diseños en OrCAD Capture.
- OrCAD Layout, library manager: diseño de *footprints* de componentes.
- MPIDE: implementación del código de la placa PIC32-PINGÜINO-OTG.
- TiePie Multi Channel: manejo de un osciloscopio conectado por USB.
- Microsoft Word: redacción de la memoria y administración de las referencias.

4.2 Instrumentación

- Fuente de alimentación
- Generador de señales
- Osciloscopios (con pantalla y por conexión USB)
- Fresadora para placas de circuito impreso
- Glucómetro Accucheck aviva expert

4.3 Componentes empleados

- Altavoz Multicomp MCUST10P40B07RO
- Emisor infrarrojo Vishay VSMS3700-GS08
- Fotodiodo Osram BP104FS-Z
- Amplificador operacional LM 1458
- Resistencias y condensadores 0603

4.4 Métodos

Se ha empleado un método iterativo durante el trabajo, realizando un primer prototipo con el que se realizaron una serie de experimentos, a partir de los cuales se realizarán reformas de cara a un prototipo final.

5 DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOTIPO

Una vez decidida la tecnología a emplear, pasamos al diseño en sí del prototipo. Para la espectroscopia NIR necesitaremos un emisor de luz infrarroja y un fotodiodo que recoja la luz que atraviese el dedo para medir la intensidad a la salida. Sin embargo se nos presenta un problema, y es que puede no haber suficiente glucosa en la zona de medida como para influir significativamente en la señal. Por ello usaremos ultrasonidos a la vez que realizamos las medidas con infrarrojos, para mejorar la respuesta.

5.1 Uso de ultrasonidos

Las moléculas presentes en la sangre se ven afectadas por la presión acústica generada por las ondas ultrasónicas. En concreto, cuando se aplica una onda continua de amplitud modulada se consigue que las moléculas se reorganicen, agrupándose en las regiones nodales [10]. Aprovechando este fenómeno físico podemos acumular previamente las moléculas de glucosa a la hora de realizar las medidas.

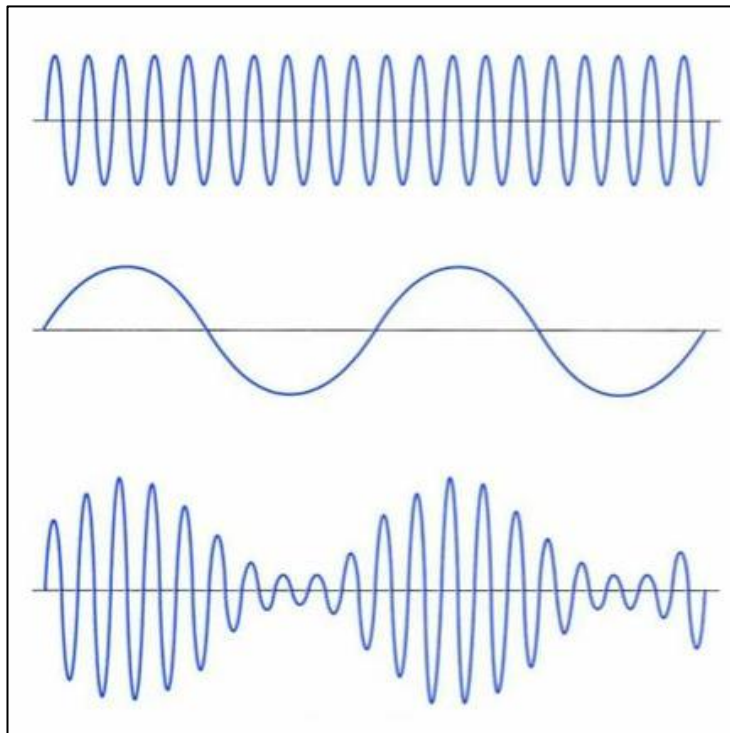


Figura 7 - Onda AM

Usando la amplitud modulada logramos crear una onda de ultrasonidos (frecuencia de la portadora) que cree una distribución de presiones para reordenar las moléculas en el flujo sanguíneo. Es necesario que sea una onda estacionaria para mantener esta distribución. Esto lo podemos lograr con dos emisores opuestos y sincronizados, o mediante un rebote.

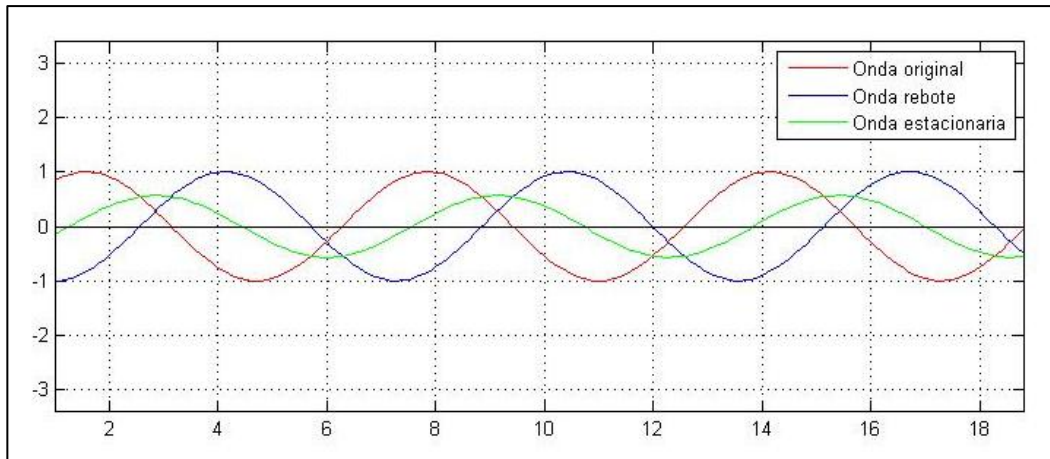


Figura 8 - Esquema onda estacionaria

De esta forma en los nodos, los puntos que pasan por cero, no hay nunca presión ya que las ondas se anulan mutuamente, haciendo que se acumulen en estos puntos las moléculas de glucosa debido a la presión existente en el resto del recorrido de la onda [10].

5.1.1 Aplicación a nuestro sensor

Para simplificar el prototipo lo realizaremos con rebote. Las ondas ultrasónicas se reflejan en los límites entre materiales con distintas impedancias acústicas según la fórmula:

$$R = 100 \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2$$

Donde Z_2 es la impedancia del medio al que pasa la onda y Z_1 es la impedancia del medio del que proviene. Obtenemos R, que es el porcentaje de energía de la onda que se refleja. En nuestro caso podemos hacer una aproximación en la que la onda sale del emisor y pasaría por los siguientes medios: piel, musculo, sangre, musculo, piel, rebote en el material reflectante, piel, músculo y sangre (que ya sería donde nos interesa su intensidad para crear la onda estacionaria). A continuación se muestran las impedancias acústicas de esos medios.

Material	Impedancia [kg/(s·m ²)]·10 ⁶
Piel	1.99
Músculo	1.68
Sangre	1.66
Acero	45.5
Cobre	44.6

Se puede observar la poca diferencia de impedancia entre piel, músculo y sangre, lo que implica que la onda ultrasónica pasará entre ellos con una reflexión prácticamente despreciable. Sin embargo de la onda que llegue al acero reflejará el 82.6%. Se ha elegido al acero como material para realizar los cálculos por ser uno de los materiales con impedancia más alta, a la vez que es un material fácilmente accesible. Tras realizar los cálculos correspondientes, nos queda que a la ida la onda ultrasónica pasará por la sangre al 99,29% de su potencia, y tras el rebote al 82%.

Esta diferencia sería aceptable ya que no vamos a realizar medidas precisas con los ultrasonidos, porque su función es únicamente mejorar la respuesta de la espectroscopia NIR. Una vez que se empezó la construcción del prototipo se usó cobre en vez de acero ya que era el material del que se disponía. Esto tampoco afectará de manera significativa a los resultados dada la similitud entre sus impedancias.

5.2 Uso de infrarrojos

Como ya se ha dicho anteriormente, se va a emplear luz en la región del espectro del infrarrojo cercano, concretamente en 950nm, por lo que necesitaremos un LED emisor y un fotodiodo que trabajen en esa longitud de onda.

Para reducir el ruido de la luz ambiental, en vez de aplicar una tensión continua al LED se aplicará una onda cuadrada, y en el fotodiodo mediremos el voltaje pico a pico que se recoge. De esta manera la medida reflejará únicamente la intensidad de la luz proveniente del LED.

El fotodiodo, al crear una corriente muy débil, deberá estar seguido por una etapa de amplificación. Esto se consigue con un amplificador operacional mediante el siguiente montaje:

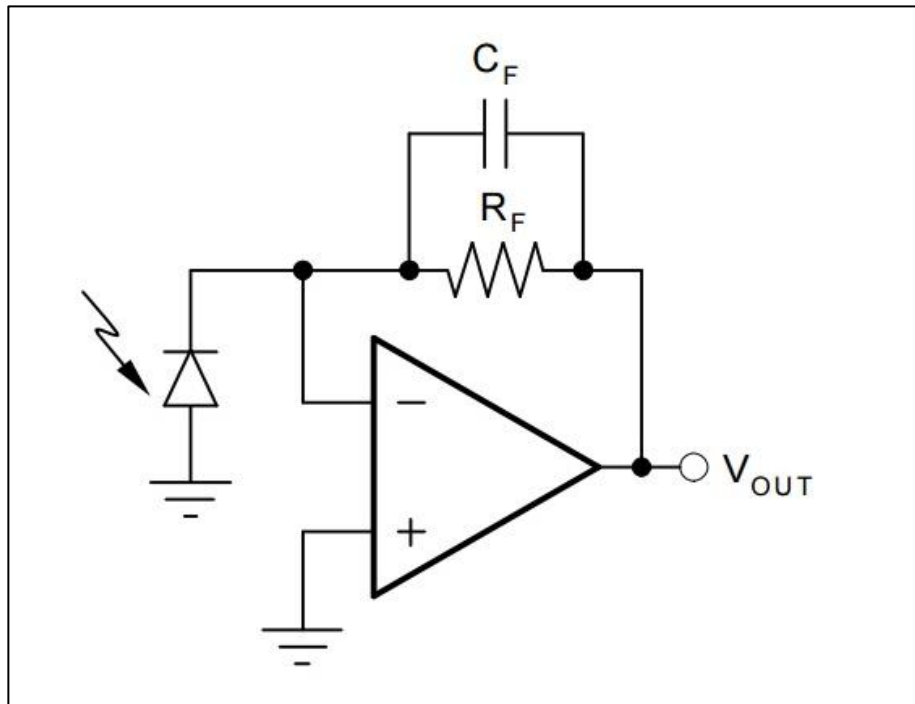


Figura 9 - Montaje del Amplificador Operacional

5.2.1 Aplicación a nuestro sensor

Los valores de R_F y C_F los podemos calcular según [11] en función de las características del fotodiodo. Para este caso hemos empleado uno cuya capacidad es 48 pF, GBW de 1 a 45 MHz, y midiendo experimentalmente la resistencia se obtiene un valor de 1,14 M Ω .

Por lo tanto se ha de emplear una resistencia mucho menor que la anterior (probaremos con valores de 1k, 10k y 100k) y una capacidad de aproximadamente 15 pF.

$$C_F = \frac{1}{4\pi R_F GBW} \left[1 + \sqrt{1 + 8\pi R_F GBW C_D} \right] = 14,917 \text{ pF}$$

5.3 Primer prototipo

El prototipo se ha diseñado usando placas de circuito impreso. Para el diseño se han empleado los programas OrCAD Capture y Layout, y se han diseñado manualmente los *footprints* de los componentes que no existieran en la librería base de *footprints* del programa.

5.3.1 Capture

El prototipo tiene entradas y salidas a pines que se conectarán al osciloscopio, fuente de alimentación y generadores de funciones para comprobar el correcto funcionamiento del sensor. Se han añadido resistencias para activar el altavoz y fotoemisor, y un condensador de desacoplo situado cerca de los pines de alimentación del circuito integrado del operacional para estabilizar la señal de alimentación.

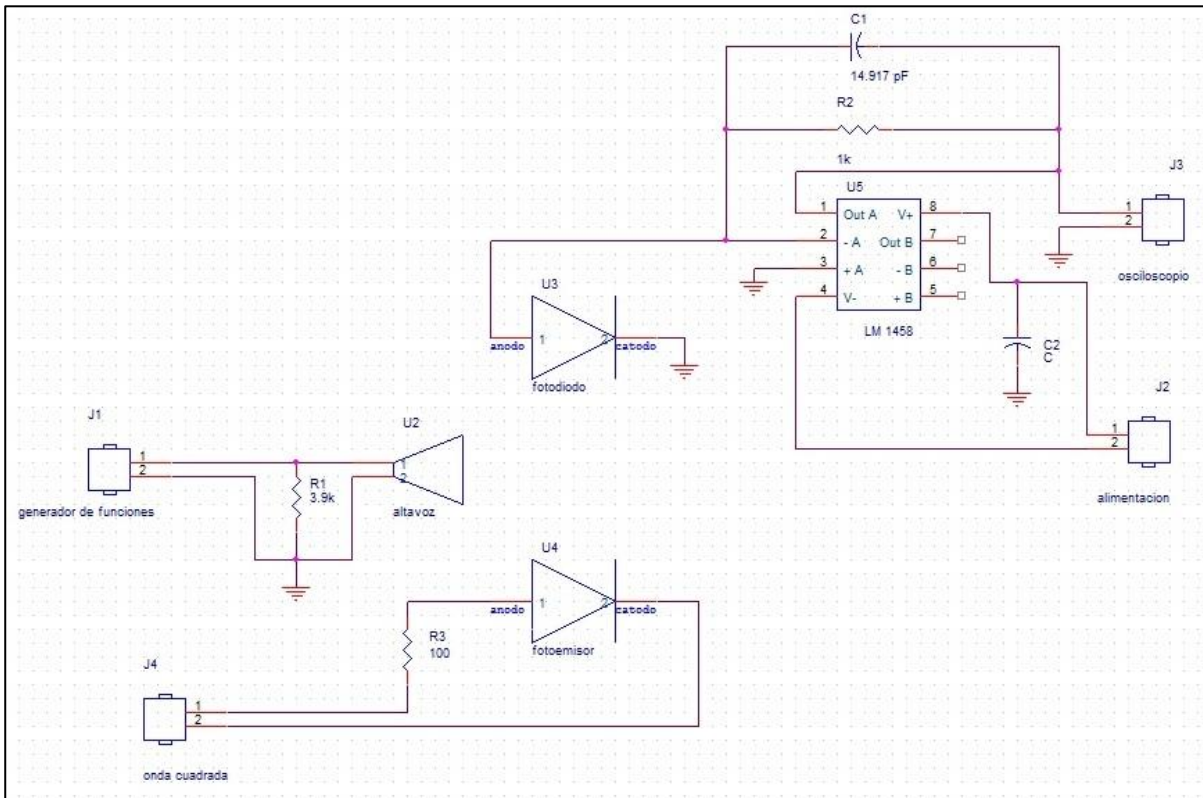


Figura 10 - Esquemático del prototipo en OrCAD Capture

5.3.2 Layout

En el Layout se han ajustado las distancias entre distintos componentes, y se ha añadido un obstáculo en frente del altavoz para poder soldar ahí una pequeña placa de cobre que realice el rebote de la onda ultrasónica.

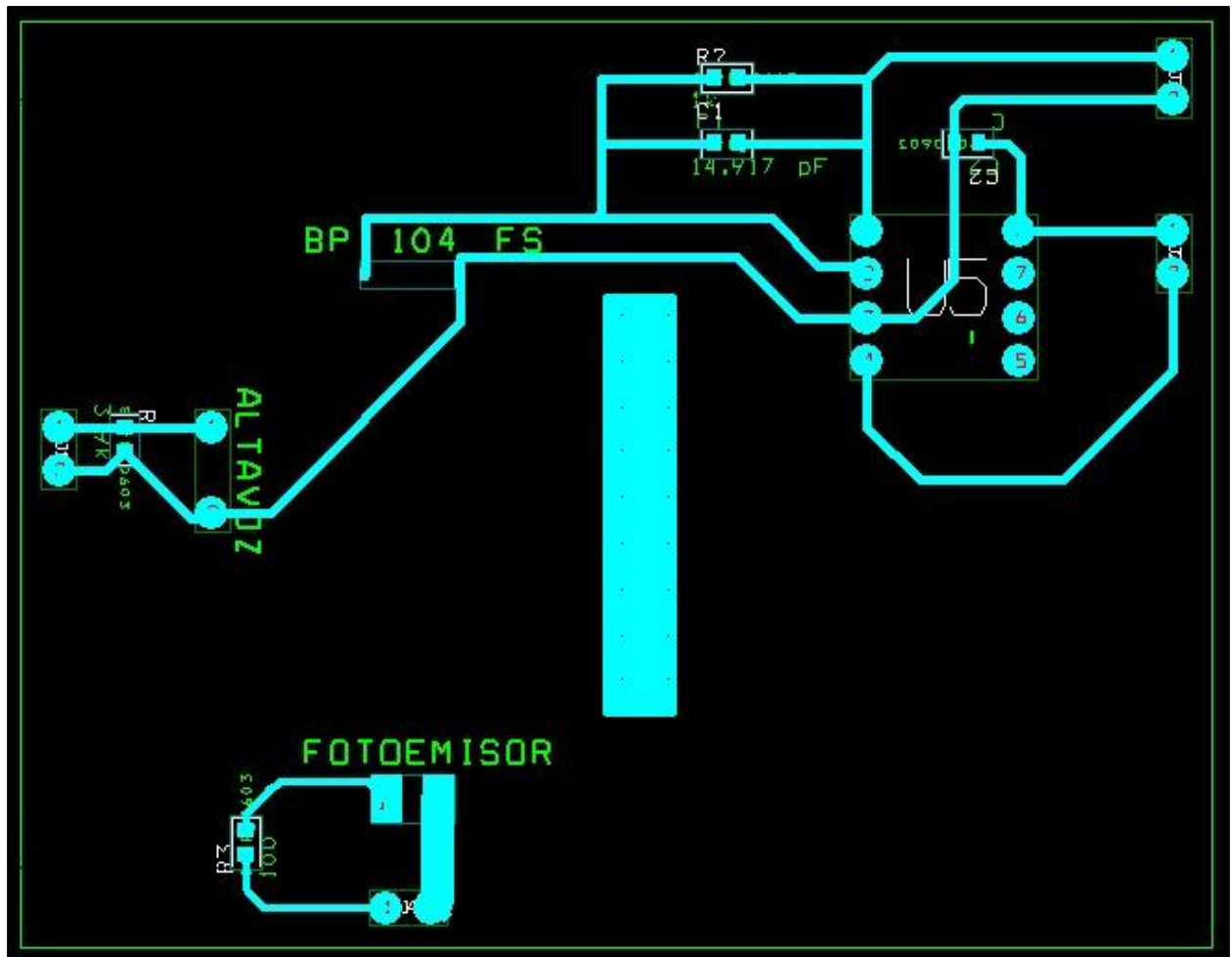


Figura 11 - Layout del prototipo

5.3.3 Resultados

Una vez impresa la placa y soldados los componentes se probó este primer prototipo. Así se pudo comprobar que la colocación del emisor de infrarrojos y el fotodiodo en un mismo plano daba una respuesta muy débil, a pesar de la poca distancia entre ellos.

Por ello de cara a nuestro prototipo final se harán varias placas de circuito impreso para los distintos componentes. De esta forma podremos colocar manualmente emisor y fotodiodo enfrentados como si de un pulsioxímetro se tratase.

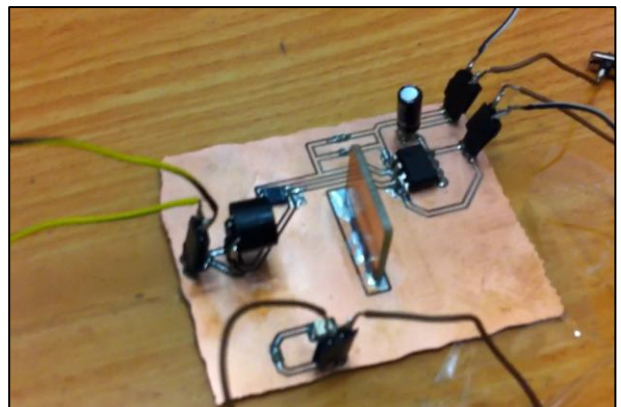


Figura 12 - Imagen del prototipo

5.4 Prototipo final

Para el modelo final de nuestro prototipo tenemos que buscar una manera de generar la onda cuadrada del emisor infrarrojo, la onda AM para los ultrasonidos y la alimentación del amplificador operacional, a la vez que leemos la salida de la etapa de amplificación. Para lograr todo esto a la vez se ha empleado una placa tipo arduino, que nos permite programar las señales y analizar la salida sin necesidad de osciloscopio o generador de funciones.

5.4.1 Capture

La única diferencia respecto al primer prototipo es que se ha separado el esquemático en tres distintos, para así realizar tres Layouts distintos. De esta manera se aumenta la maniobrabilidad y se podrán colocar con mayor facilidad los distintos componentes del prototipo en la posición óptima, y alcanzar el esquema de un pulsioxímetro.

5.4.2 Layout

Se ha separado el sensor en tres placas distintas, y se han realizado cambios menores que se explican a continuación. Aparte se han modificado levemente las pistas para evitar giros bruscos y se ha aumentado la separación entre ellas para evitar posibles cortocircuitos.

5.4.2.1 Emisor infrarrojo

Se le ha dado forma alargada para alejar el fotoemisor de los pines de conexión, y mejorar la maniobrabilidad.



Figura 13 - Layout del emisor

5.4.2.2 Altavoz

Se han alargado las pistas por el mismo motivo que en el emisor, y se ha ampliado el tamaño del obstáculo para poder soldar la placa en la que se realiza el rebote con mayor facilidad.

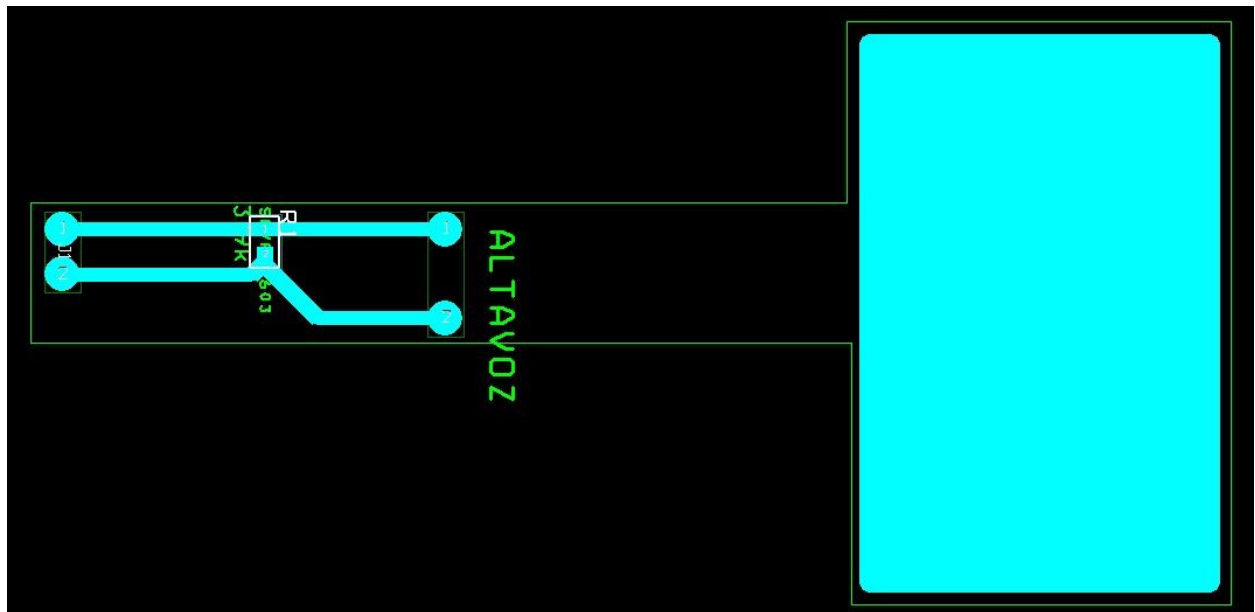


Figura 14 - Layout del altavoz

5.4.2.3 Fotodiodo y amplificación.

Al igual que con el emisor IR, se ha alejado el fotodiodo del resto de los componentes. Aparte se ha cambiado la resistencia por dos pines en los que se podrán probar distintos valores de resistencias. Por último, se ha modificado la pista de la tierra de la salida (donde antes se conectaba el fotodiodo) para evitar que entre en contacto con la alimentación.

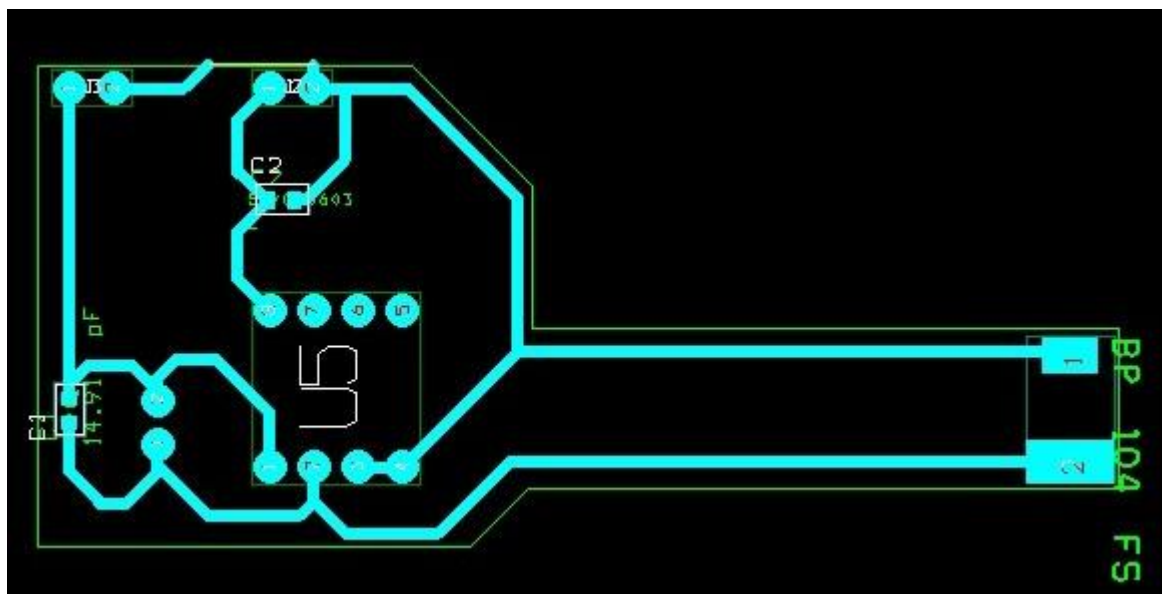


Figura 15 - Layout del fotodiodo

5.4.3 Placa

Se ha empleado una placa PIC32-Pinguino-OTG de OLIMEX para controlar las señales como se indicó al principio de esta sección. Para su programación se ha usado el programa MPIDE (Multi-Platform Integrated Development Environment), con el que se ha hecho un código que se incluye como anexo.

5.4.3.1 Generación de señales

La alimentación se puede obtener directamente de los pines de alimentación de la placa. Para generar la onda cuadrada se pone a valor alto o bajo un pin de salida cada 500ms para conseguir una frecuencia de 1Hz. La onda AM es también una onda cuadrada y se realiza creando la portadora de 40kHz mediante un temporizador, que se asigna a un pin de salida que también se va apagando y encendiendo, a 250Hz como se hizo en [10].

5.4.3.2 Análisis de la salida

Para analizar la salida se lee el pin al que está conectada en cada ciclo del programa, almacenando los valores máximos y mínimos que se vayan leyendo. Cada 3 veces que se apague el fotoemisor (es decir, cada 3 segundos) se calculará la diferencia entre estos valores y se imprimirá por pantalla, a la vez que se resetean los valores máximo (se pone a 1023) y mínimo (se pone a 0) para el siguiente ciclo.

Este valor será un número entre 0 y 1023, que ha de ser reescalado entre 0 y 3.3V para obtener la tensión a la salida. Esta operación se podría añadir al código fácilmente pero se ha optado por quedarnos con el valor digitalizado y realizar el escalado off-line por simplicidad del prototipo.



Figura 16 - Placa Pinguino

6 PRUEBAS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez terminado nuestro prototipo final, pasamos a realizar una serie de experimentos para comprobar el correcto funcionamiento del mismo. Las pruebas han consistido en realizar 3 medidas con el prototipo y compararlas con las de un glucómetro tradicional (Accucheck aviva expert). Se han tomado medidas antes y después de la ingesta de alimentos con el fin de comprobar el funcionamiento del sensor para valores bajos y altos de glucemia.

Respecto a los sujetos de prueba, se han realizado en 2 hombres de 22 años, uno de ellos sano y el otro con diabetes de tipo I. De esta manera se ha probado el sensor para valores de glucemia muy dispares entre sí. Las pruebas se han realizado a temperatura ambiente de 24 °C, protegiendo el equipo de la luz ambiental y posicionando el emisor infrarrojo y el fotodiodo en el dedo índice de la mano, antes de la uña, para simular un pulsioxímetro.

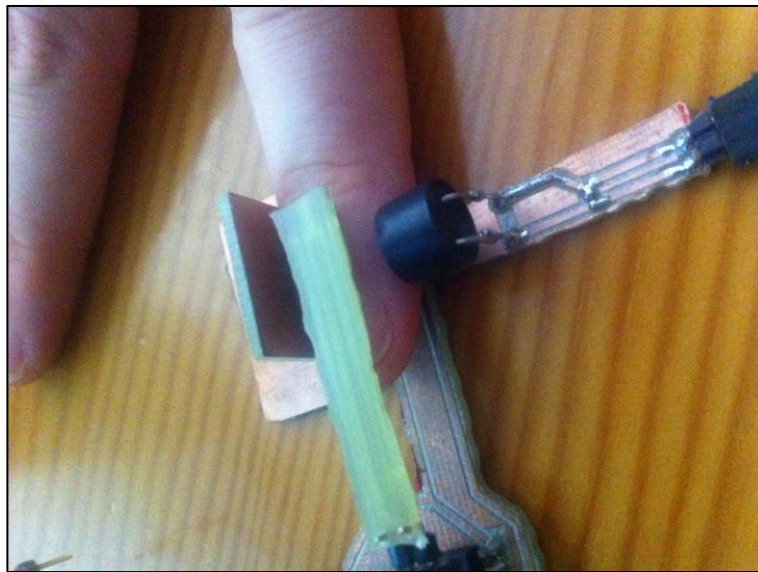


Figura 17 - Esquema de los experimentos

Antes de realizar las pruebas cuyos datos se muestran a continuación, se probó a realizar unas medidas con y sin el uso de ultrasonidos. Se comprobó entonces que el uso de estos aumentaba la intensidad de luz recibida, y a posteriori se emplearon siempre los ultrasonidos a la hora de realizar las medidas.

6.1 Resultados

Glucemia	Baja		Alta	
Sensor	Prototipo	Tradicional	Prototipo	Tradicional
Usuario sano	106,110,113	98 mg/dl	139,140,138	107 mg/dl
Usuario diabético	181,184,184	120 mg/dl	317,325,340	204 mg/dl

Tras realizar el escalado nos queda

Glucemia	Baja		Alta	
Sensor	Prototipo	Tradicional	Prototipo	Tradicional
Usuario sano	33.5,35.5,37.7 mV	98 mg/dl	44.8,45.1,44.5 mV	107 mg/dl
Usuario diabético	58.1,59.3,59.3 mV	120 mg/dl	1.02,1.05,1.1 V	204 mg/dl

6.2 Análisis

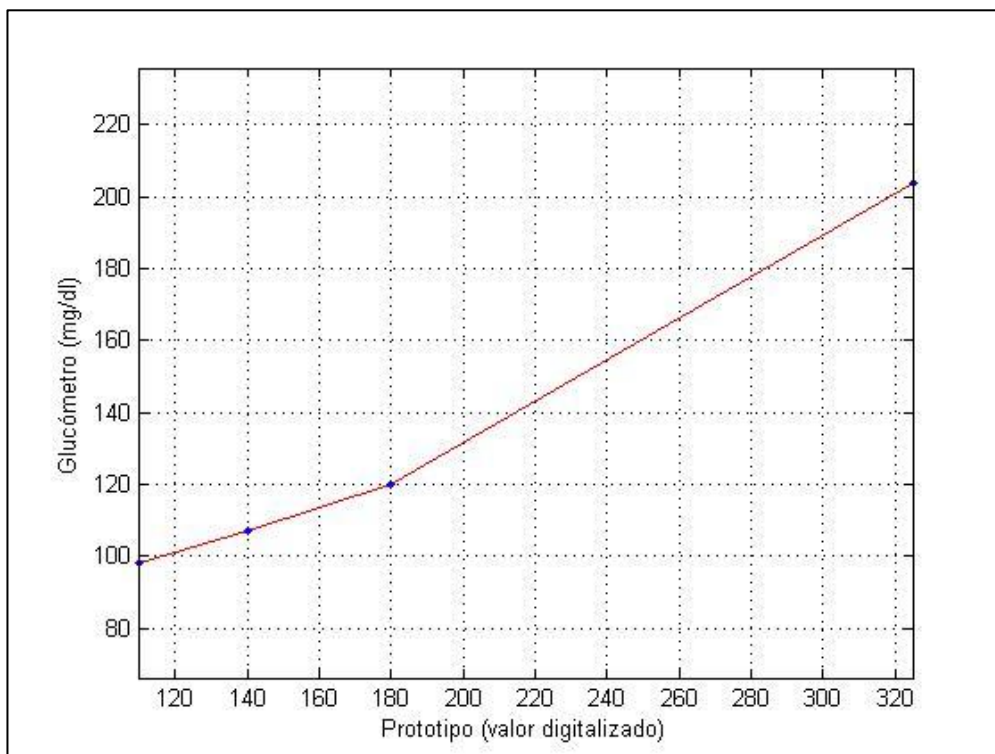


Figura 18 - Glucómetro frente a prototipo

Podemos observar que para los valores de glucemia que suele experimentar una persona normal la respuesta del sensor es prácticamente lineal. Sin embargo se produce una desviación de esta tendencia para valores muy elevados, algo que ya se ha observado en muchas tecnologías no invasivas [4].

También es importante destacar que durante la realización de las pruebas se observó una variación muy significativa en la medida dependiendo de la presión que se aplicase al mantener el emisor y el fotodiodo en su posición.

En esta serie de experimentos se han tomado tres medidas por separado para cada valor de glucemia medido con el glucómetro, lo que hace un total de 12 medidas independientes en 2 sujetos de prueba. De cara a futuras pruebas sería recomendable aumentar el número de sujetos y medidas, y realizarlas en distintos días.

7 CONCLUSIONES

A continuación se exponen las conclusiones alcanzadas a lo largo del proyecto, así como una serie de factores a tener en cuenta de cara a continuar con la investigación de las tecnologías aquí empleadas. De forma general, la espectroscopia NIR se presenta como una tecnología con posible futuro sobre la cual quedan por hacer muchos progresos, pero que podría llegar a aportar grandes resultados.

- Se ha comprobado la eficacia del uso de ultrasonidos en la espectroscopia NIR. Aunque la diferencia que aportaba no era muy significativa, resulta valiosa en estos momentos en los que la tecnología está poco desarrollada.
- Se ha descubierto el importante papel que juega la presión a la hora de realizar medidas si se sigue el esquema de un pulsioxímetro. De cara a futuros experimentos o un futuro prototipo de sensor se recomienda buscar un método de controlar eficazmente este valor. Este problema no ha sido tratado en ninguno de los artículos que se han estudiado previamente a este trabajo.
- El descubrimiento de la correlación exacta entre los niveles de glucosa en sangre y los coeficientes de absorción (μ_a) y dispersión reducido (μ'_s) permitiría avanzar más en este campo, pudiendo obtenerse resultados concretos de niveles de glucosa. En la actualidad no se ha publicado abiertamente información al respecto (en [12] emplean unos algoritmos que ocultan).
- Tal y como se proponía en los objetivos del trabajo, se ha logrado la implementación de un sensor no invasivo, cómodo para el paciente, de reducido tamaño (los distintos componentes se podrían integrar en un dispositivo que cupiese en el bolsillo) y de bajo precio. De hecho, la placa PIC32-Pingüino-OTG (el componente más caro, de 22€) es de propósito general, y en caso de la producción en masa de un sensor se podría sustituir por un componente más específico con la consecuente reducción en el precio.
- El desarrollo de un sensor basado en lo propuesto en este trabajo supondría dos grandes ventajas para el paciente: la ausencia de dolor a la hora de realizar la medida, el cual se hace muy significativo debido a la necesidad de tomar varias medidas diariamente, y el ahorro en su uso al no necesitar tiras reactivas para la medida tal y como usan los glucómetros usados actualmente.

ANEXO A

Se expone a continuación el código empleado en la placa PIC32-PINGUINO-OTG. Posteriormente se explica su funcionamiento.

```
/*
pulso 40khz
*/

#include <p32xxxx.h>
#include <plib.h>

int cuentaIR = 0; //para generar la onda cuadrada del IR
int cuentasalida = 0; //para leer la salida de mi sensor

int picoapico = 0; //para leer la salida de mi sensor
int mimax = 0;
int mimin = 1023;
int aux;

int estadoIR = 0; //0 apagado, 1 encendido

void setup() {

pinMode(3, OUTPUT); //pin 3 es el D2
pinMode(4, OUTPUT); //pin 4 es el D4
pinMode(5, INPUT); //pin 5 es el D5

Serial.begin(9600); //para comunicar la salida

T2CONCLR = T2_ON; // Apagar el temporizador
T2CON = T2_PS_1_1; // Establecer el preescalado
```

```

TMR2 = 0;          // Reiniciar el contador
PR2 = 2048;       // Establecer el periodo

T2CONSET = T2_ON; // Encender el temporizador

OC1R = 2048;      // Cargar el valor inicial en el registro del ciclo de trabajo
OC1RS = 2048;     // Cuando un periodo finalice el contenido de OC1RS se carga en OC1R
OC1CON = OC_TIMER2_SRC | OC_PWM_FAULT_PIN_DISABLE; // Establecer el temporizador 2
como fuente
OC1CONSET = OC_ON;
}

void loop() {
SetDCOC1PWM(0);
delay(2);        //4 ms en total para conseguir 250Hz
SetDCOC1PWM(1024);
delay(2);

aux = analogRead(A0);
if (aux>mimax) mimax=aux;
if (aux<mimin) mimin=aux;

cuentaIR=cuentaIR+1;
if (cuentaIR == 125){ //125*4=500ms encendido, 500 ms apagado

cuentaIR = 0;
if (estadoIR == 0){
digitalWrite(4, HIGH);
estadoIR = 1;
}
else{
digitalWrite(4, LOW);
estadoIR = 0;
cuentasalida=cuentasalida+1;
if (cuentasalida == 3){ //cada 3 segundos
cuentasalida = 0;
}
}
}
}

```



```
picoapico = mimax-mimin;
mimax=0;
mimin=1023;
Serial.print("valor: ");
Serial.println(picoapico);
}
}

}

}
```

El código comienza incluyendo librerías y declarando las variables que se usarán. En el setup se configuran los pines de entrada y salida de la placa y el puerto serie, y posteriormente se programa un temporizador que se usa para generar la señal de 40kHz cuando está activo.

El resto del código está dentro del “loop”, luego se ejecutará cíclicamente. Se activa y desactiva el temporizador con 2ms de retraso entre cada cambio para lograr una onda cuadrada AM de 250Hz de frecuencia (4ms de periodo). A continuación se lee el valor en el pin de entrada (que está digitalizado entre 0 y 1023) y en caso de que supere los valores mayor o menor almacenados anteriormente se guarda en ellos.

Seguido se aumenta la cuenta que controla el fotoemisor. Cuando alcance 125 (que multiplicado por los 4ms de retraso de cada ciclo nos daría 500ms) se reinicia la cuenta y se enciende o apaga la salida del fotoemisor dependiendo de su estado anterior, con lo que logramos que funcione recibiendo una onda cuadrada de 1Hz.

Por último, en caso de estar apagando el fotoemisor, con otra cuenta que alcanza hasta 3 (para así realizar las siguientes acciones cada 3 segundo) se controla el envío de datos por el puerto serie. Se manda la diferencia entre los valores máximo y mínimo almacenados de leer el pin de entrada, por lo que se está mandando la diferencia pico a pico de la señal conectada a este pin. Tras calcular la diferencia se resetean los valores máximo y mínimo para empezar de nuevo la medida.

REFERENCIAS

- [1] «OMS | Organización Mundial de la Salud,» Enero 2015. [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>. [Último acceso: Septiembre 2015].
- [2] «World Health Organization,» [En línea]. Available: http://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/blood_glucose_prevalence/atlas.html. [Último acceso: Septiembre 2015].
- [3] M. Casas Oñete y D. Montoya Martínez, «Are capillary blood glucose meters reliable?,» *Avances en Diabetología*, vol. 28, n° 5, pp. 110-113, 2012.
- [4] 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*, n° 77, pp. 16-40, 2007.
- [5] S. Liakat, K. A. Bors y L. Xu, «Noninvasive in vivo glucose sensing on human subjects using mid-infrared light,» *Biomedical Optics Express*, vol. 5, n° 7, 2014.
- [6] S. Radel, M. Brandstetter y B. Lendl, «Observation of particles manipulated by ultrasound in close proximity to a cone-shaped infrared spectroscopy probe,» *Ultrasonics*, n° 50, pp. 240-246, 2010.
- [7] J. Yadav, A. Rani y V. Singh, «Near-Infrared LED based Non-invasive Blood Glucose Sensor,» de *International Conference on Signal Processing and Integrated Networks (SPIN)*, 2014.
- [8] Universiti Teknologi MARA MALAYSIA, «Initial Quantitative Comparison of 940nm and 950nm Infrared sensor Performance for Measuring Glucose Non-invasively,» de *IEEE International conference on Smart Instrumentation, Measurement and Applications (ICSIMA)*, Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.
- [9] C. Amaral y B. Wolf, «Effects of Glucose in blood and Skin Impedance,» *IEEE*, 2007.
- [10] K. Chowdhury, «The influence of blood glucose level upon the transport of light in diabetic and nondiabetic subjects,» *International Journal of Biomedical and Advance Research*, pp. 2229-3809 (Online), 2013.
- [11] T. Wang y B. Erhman, Marzo 1993. [En línea]. Available: <http://www.ti.com/lit/an/sboa055a/sboa055a.pdf>. [Último acceso: Julio 2015].
- [12] A. Srivastava, M. K. Chowdhury, S. Sharma y N. Sharma, «Measurement of Glucose by Using Modulating Ultrasound with Optical Technique in Normal and Diabetic human Blood Serum,» de *IEEE International Conference on Advances in Engineering & Technology Research (ICAETR)*, 2014.
- [13] A. C. Guyton y J. E. Hall, *Tratado de fisiología médica*, Madrid: Elsevier, 2010.
- [14] L. M. Roa, D. Naranjo, J. Reina-Tosina, A. Lara, J. A. Milán, M. A. Estudillo y J. S. Oliva, «Applications of Bioimpedance to End Stage Renal Disease (ESRD),» *Modeling and Control of Dialysis Systems*, n° SCI 404, pp. 689-769, 2013.

