

**ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS EFECTOS DE LAS
VARIABLES PRESENTES EN LA MEDICIÓN DE
GLUCOSA POR ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO
CERCANO.**



**LAURA JULIANA URIBE VALENCIA
JORGE ALEJANDRO NOCUA CIFUENTES**

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas
Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones
Bucaramanga

2011



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones

Perfecta combinación entre Energía e Intelecto



ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS EFECTOS DE LAS VARIABLES PRESENTES EN LA MEDICIÓN DE GLUCOSA POR ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO.

Laura Juliana Uribe Valencia

Jorge Alejandro Nocua Cifuentes

Trabajo de grado para optar por el título de Ingeniero Electrónico

Director

Ph.D. Rodolfo Villamizar

Universidad Industrial de Santander
Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas
Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones

Bucaramanga

2011

*A Dios,
A mi familia, por siempre estar ahí en todo momento
brindándome la ayuda y el apoyo necesario.
A mi compañero de tesis, por su paciencia y dedicación.
A mis amigos y a mi novio,
por su apoyo, consejos y cariño incondicional.
Laura Juliana Uribe Valencia.*

*A Dios y a mi familia por apoyarme y ayudarme en todo momento.
A mi compañera de tesis por su paciencia y empeño,
A mis amigos que estuvieron pendientes cada uno de los días,
y finalmente a aquellas personas que aportaron
experiencias en mi vida para seguir adelante.
Jorge Alejandro Nocua Cifuentes.*

Agradecimientos

A la Universidad Industrial de Santander, al grupo de investigación GOTS de la escuela de física, por la ayuda constante en el desarrollo de este proyecto. A los directores del proyecto por su ayuda incondicional, a la profesora de Bioquímica Stelia Mendez, al director de la escuela de Biología Jorge Fuentes y los ingenieros electrónicos Carlos Sanabria y Alexander Gómez Rojas por su valiosa colaboración y las asesorías dadas en las diferentes etapas desarrolladas.

Contenido

1. Introducción	15
2. Marco Teórico	16
2.1. Aspectos clínicos	16
2.1.1. Glucosa	17
2.1.2. Sangre	18
2.2. Método Invasivo de Medición de glucosa	19
2.2.1. Glucómetro	19
2.2.2. Determinación de Glucosa (Método Glucosa - Oxidasa)	19
2.3. Interacción de la radiación infrarroja con los tejidos	20
2.4. Instrumentación espectroscopía de infrarrojo cercano de onda continua	22
3. Implementación del sistema	24
3.1. Emisor de Infrarrojo Cercano	24
3.2. Adecuación de la señal	26
3.3. Adquisición de datos	30
4. Etapa experimental	32
5. Resultados	34
5.1. Glucosa	35
5.2. Fructuosa	35
5.3. Almidón	36
5.4. Albúmina	36
6. Conclusiones	41
6.1. Trabajo futuro	42
Bibliografía	44

Lista de Figuras

2.1. Estructura Molecular de la Glucosa. Fuente: [1]	17
2.2. Configuración Emisor-Detector. Fuente : <i>Bozkurt et al.</i> [2]	20
2.3. Esquema Interacción de la radiación con la piel. Fuente : <i>Anderson and Parrish.</i> [3]	21
2.4. Espectro de Absorción de la Glucosa y el Agua. Fuente : <i>J. Tamada, M. Lesho</i> <i>and M. Tierney.</i> [4]	22
2.5. Principio de Operación Sistemas de Onda Continua (CW) . Fuente: <i>Delpy</i> [5] .	23
3.1. Diagrama de Bloques Sistema Implementado. Fuente: <i>Autores</i>	25
3.2. Espectro de emisión del <i>LED</i> . Fuente: <i>Hoja de datos del fabricante</i> [6]	26
3.3. Circuito de Polarización Implementado. Fuente: <i>Hoja de datos del fabricante</i> [7]	27
3.4. Caracterización de la potencia de emisión respecto a la corriente de polar- ización. Fuente: <i>Autores</i>	28
3.5. Caracterización de la potencia de emisión respecto a la separación Emisor- Detector. Fuente: <i>Autores</i>	29
3.6. Esquema amplificador de transimpedancia. Fuente: <i>Tomado de</i> [8]	30
3.7. Caracterización de la tensión de salida respecto a la corriente de polarización. Fuente: <i>Autores</i>	31
3.8. Caracterización de la tensión de salida respecto a la separación Emisor-Detector. Fuente: <i>Autores</i>	31
4.1. Montaje Sistema Opto-electrónico. Fuente: <i>Autores</i>	33
5.1. Muestras adquiridas por ensayo. Fuente: <i>Autores</i>	35
5.2. Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Glucosa. Fuente: <i>Autores</i>	36
5.3. Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Fructuosa. Fuente: <i>Autores</i>	37

5.4. Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Almidón. Fuente: <i>Autores</i>	38
5.5. Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Albúmina. Fuente: <i>Autores</i>	39

Lista de Tablas

2.1. Componentes del Plasma Sanguíneo. Fuente: Libro de Bioquímica [9]	18
2.2. Picos de Absorción en la región Infrarrojo Cercano para diferentes compuestos en nanometros. Fuente: <i>Omar Khalil</i> [10]	23
3.1. Principales Características Fotodetector. Fuente: <i>Autores</i>	27
4.1. Valores de concentración analizados. Solvente: tampón fosfato. Fuente: <i>Autores</i>	33
5.1. Parámetros Obtenidos. Fuente: Autores	38
5.2. Valores de las razones de cambio. Fuente: Autores	40

RESUMEN

TÍTULO:

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS EFECTOS DE LAS VARIABLES PRESENTES EN LA MEDICIÓN DE GLUCOSA POR ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO*

AUTORES: LAURA JULIANA URIBE VALENCIA, JORGE ALEJANDRO NOCUA CIFUENTES**

PALABRAS CLAVE: espectroscopía de infrarrojo cercano, glucosa, medición no invasiva, espectros de absorción, sistema opto-electrónico.

DESCRIPCIÓN:

En este artículo se presenta la clasificación de las principales variables directas que afectan la medición no invasiva de glucosa por espectroscopía de infrarrojo cercano, basándose en pruebas *in vitro* realizadas en el laboratorio de óptica con apoyo del grupo de óptica y tratamiento de señales (GOTS). En primer lugar se realizó una revisión detallada de la literatura correspondiente a investigaciones preliminares en el campo de estudio, con esto se enfocó la investigación a variables presentes en el plasma sanguíneo y que presentan picos de absorción en el primer sobretono del infrarrojo cercano, ya que es la región en la que la glucosa presenta un pico de absorción de mayor magnitud con respecto a los demás componentes presentes en el plasma sanguíneo. Se diseñó e implementó un sistema de emisión y recepción de onda continua en el infrarrojo a una longitud de onda de 1550 nm . Una vez caracterizado el sistema opto-electrónico se realizaron las muestras a analizar, estas fueron: almidón, fructuosa, glucosa y albúmina. En la etapa experimental, se varió cada componente en los rangos de concentración habituales, con apoyo de la escuela de química y mediante la ley de diluciones, se realizaron las pruebas *in-vitro*, detectando los niveles de tensión al variar cada uno de los componentes químicos seleccionados. Finalmente, se comprobaron los resultados obtenidos realizando un análisis de sensibilidad con base en la ley de Beer Lambert y se procedió a clasificar según su contribución en la medida cómo los componentes analizados afectarían un dispositivo no invasivo de medida de glucosa.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones.
Director Ph.D. Rodolfo Villamizar. Codirector Ph.D. Jaime Meneses.

ABSTRACT

TITLE:

QUALITATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTS OF THE VARIABLES PRESENT ON THE GLUCOSE MEASUREMENT BY NEAR INFRARED SPECTROSCOPY.*

AUTHORS: LAURA JULIANA URIBE VALENCIA, JORGE ALEJANDRO NOCUA CIFUENTES**

KEYWORDS: near infrared spectroscopy, glucose, noninvasive measurement, absorption spectra, opto-electronic system.

DESCRIPTION:

This article presents the classification of the main variables that directly affect non-invasive glucose measurement by near infrared spectroscopy, based on in vitro tests performed in the optics laboratory with support from the optics and signal processing group (GOTS). First, a detailed review of the literature was conducted for preliminary investigations in the field of study, this research focused on the variables present in blood plasma that present absorption peaks in the first overtone of the near infrared, as it is the region in which the glucose has an absorption peak of greater magnitude with respect to other components present in blood plasma. A near infrared system of emission and reception of continuous wave was designed and implemented with a wavelength of *1550 nm*. Once characterized the opto-electronic system, the analysis samples were conducted, these were: starch, fructose, glucose and albumin. In the experimental stage each component was varied in the normal range, with support from the school of chemistry and by means of the dilution law, the in vitro tests were developed detecting the voltage levels produced by varying each one of the selected chemical components. Finally, the results were checked by performing a sensitivity analysis based on the Beer-Lambert law and proceeded to classify according to their contribution as far as the components discussed would affect a non-invasive glucose measurement device.

* Degree project

** Physical-Mechanical Engineering Faculty. Electrical, Electronics and Telecommunications School. Advisor Ph.D. Rodolfo Villamizar. Co-advisor Ph.D. Jaime Meneses.

Capítulo 1

Introducción

La *Diabetes Mellitus* es una enfermedad degenerativa, que con el paso del tiempo afecta la salud y la integridad de quienes la padecen. En los últimos años la medición no invasiva, en la que el contacto con el paciente es superficial, se ha venido posicionando como una alternativa a los tradicionales métodos invasivos de medición de glucosa, en los que se necesita la extracción de sangre, el mayor problema de estos radica en las complicaciones que conlleva realizar punciones con cierta periodicidad en la misma región, tales como: pérdida de sensibilidad parcial o total y la irritación de la piel, por otro lado están los costos asociados a la compra de tiras reactivas para una medición periódica. Es por esto que los métodos no invasivos se presentan como una alternativa de solución a dichos problemas, ya que debido a su principio de operación se podría obtener una variedad de dispositivos de bajo costo que no afecten la calidad de vida de los pacientes [11].

Entre los métodos no invasivos más efectivos se encuentra la medición por espectroscopía de infrarrojo cercano, en el que un haz de luz es irradiado hacia el cuerpo con una intensidad luminosa determinada y comparada con la intensidad de salida luego de la interacción con el tejido. De acuerdo al modelo matemático de interacción de la radiación electromagnética con el tejido se esperan variaciones en la intensidad causadas por variaciones en la concentración de glucosa. Sin embargo se han encontrado experimentalmente variaciones en la intensidad luminosa de salida asociados a variables diferentes a la concentración de glucosa. El presente trabajo pretende identificar las variables más influyentes en la medida de la concentración de glucosa a partir de la espectroscopía de infrarrojo cercano. De ésta manera se diseñó y construyó un modelo funcional de laboratorio de emisión y detección de radiación infrarroja cercano en onda continua, se realizaron pruebas *in-vitro* y se clasificaron los efectos de las variables encontradas sobre la medición de glucosa.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Aspectos clínicos

Para la Fundación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés), la *Diabetes Mellitus* es conocida como una enfermedad autoinmune, que resulta de diferentes trastornos relacionados con la hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa en el torrente sanguíneo. Esto se debe a la falta de producción de la insulina, hormona encargada de permitir el acceso de glucosa a las células, por lo que al existir una carencia de la misma se produce un almacenamiento excesivo de este azúcar en la sangre.

En [12] se presentan las siguientes clasificaciones de la Diabetes según su etiología, es decir sus principales causas y el cuadro clínico que presentan: la Diabetes Mellitus Tipo 1 o Diabetes Insulinodependiente ya que es necesaria la administración externa de insulina en el organismo por la inexistencia de células que la produzcan. Este tipo de diabetes es causada por la destrucción de las células β , que son las encargadas de la producción de insulina y son atacadas por sistema inmunológico, de allí el nombre de enfermedad autoinmune. Esta enfermedad puede afectar a personas en cualquier edad pero es principalmente observada en adolescentes y niños, por lo que también es conocida como diabetes juvenil.

La *Diabetes Mellitus* Tipo II (DMT2), que se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina producida por el organismo. Es decir, una cantidad determinada de insulina es generada en el páncreas pero no cumple su función de actuar como puente entre el flujo sanguíneo y la célula, conllevando a la acumulación de glucosa en la sangre. La población afectada son personas mayores de 40 años que tuvieron durante su vida hábitos alimenticios poco saludables, obesidad, sedentarismo o también se presenta debido a factores genéticos. Como estrategia de control se tiene un rigurosa dieta nutricional, y el rutinas de ejercicio

carbohidrato que esta en mayor abundancia en el medio ambiente, y es uno de los compuestos más importantes para los seres vivos, en especial para el ser humano, por considerarse la fuente de energía básica.

2.1.2. Sangre

La Sangre es un líquido de color rojo acaramelado que representa cerca del 8% del peso corporal del ser humano, es el encargado de llevar oxígeno y nutrientes a las células y los desechos fuera de las mismas, su principal función radica en establecer la comunicación entre las diversas estructuras anatómicas del ser humano; tiene una densidad de 1.055 a 1.065 y su viscosidad es 5 a 6 veces la del agua. Esta compuesta por una fracción celular en la que se tienen los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas; y una fracción acelular o fase líquida llamada plasma, constituido por: agua, sales minerales, glucosa, proteínas, lípidos y diferentes hormonas [9].

Los solutos que se encuentran inmersos en el plasma constituyen cerca del 10% del volumen total del mismo, las proteínas aproximadamente 7% y las sales inorgánicas cerca del 0,9%, siendo el restante formado por compuestos orgánicos no proteicos, en el Cuadro 2.1 se indican respectivamente los principales componentes del plasma humano, presentado las tasas de concentración en condiciones normales.

Tabla 2.1: Componentes del Plasma Sanguíneo. Fuente: Libro de Bioquímica [9]

Principales Componentes	Tasa de concentración [mg/dL]
Aminoácidos	61,11 - 157,6
Carbohidratos	208,4 - 319,4
Ácidos orgánicos	11 - 27,3
Lípidos	1050 - 2503
Proteínas	5700 - 8000

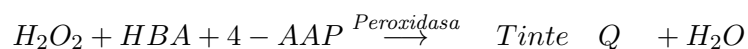
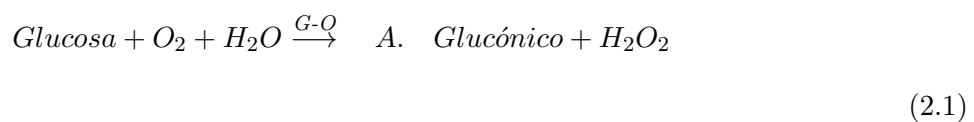
2.2. Método Invasivo de Medición de glucosa

2.2.1. Glucómetro

Este instrumento cuenta con una lanceta, que permite obtener una muestra de sangre, tiras reactivas en las que se analiza la muestra y un dispositivo con una pantalla en el que se observan los resultados. Los glucómetros miden la cantidad de glucosa presente en la muestra mediante el uso de enzimas, que forman parte de una clase de proteínas especiales que tienen la capacidad de causar reacciones químicas. Las tiras reactivas de los glucómetros tradicionales poseen este tipo de enzimas que reaccionan la muestra de sangre causando un cambio de color que varía dependiendo de la cantidad de glucosa, entre más oscuro sea el color que tome la tira mayor será la concentración de glucosa y es mostrada en miligramos por decilitro [mg/dL]. Por otra parte, existen glucómetros que utilizan tecnología electroquímica para conocer el resultado: una vez que se ha dado la oxidación de la glucosa, se pasa una corriente eléctrica a través de la tira, la cantidad de corriente que pase será proporcional a la concentración de glucosa en la sangre. Algunos glucómetros utilizan un proceso llamado fotometría de reflectancia que mide la cantidad de luz reflejada por la tira una vez que ha reaccionado con la muestra, así se verifica el color que ha adoptado la sangre y se presenta el valor correspondiente a dicho color [13].

2.2.2. Determinación de Glucosa (Método Glucosa - Oxidasa)

La reacción de glucosa - oxidasa junto con una reacción auxiliar se ha utilizado ampliamente para la determinación de la concentración de glucosa en los fluidos biológicos. En esta reacción se oxida a la glucosa originando ácido glucónico y H_2O_2 . El peróxido de hidrógeno liberado reacciona con un cromógeno (fenol/4-aminoantipirina) por la reacción de *Trinder*, para dar un tinte de quinona (*Tinte Q.*) que absorbe entre 492 y 550 nm. La intensidad de color producida es directamente proporcional a la concentración de glucosa [14]. En(2.1) se describe la ecuación estequiométrica de la reacción química que se utiliza:



2.3. Interacción de la radiación infrarroja con los tejidos

La región del espectro electromagnético comprendida entre $780nm$ y $1mm$ corresponde al infrarrojo, este a su vez se divide en: infrarrojo cercano, de $780nm$ hasta $2500nm$, infrarrojo medio, desde $2500nm$ hasta $50um$ e infrarrojo lejano, desde $50um$ hasta $1mm$. Para el rango del infrarrojo cercano y debido a la dispersión generada por los diferentes elementos de tejido, fotones viajan al interior y emergen cerca al punto de incidencia siguiendo caminos ópticos aproximados en forma de arco y formando el reconocido patrón de “banana” ver (Figura 2.2). La atenuación de la intensidad de salida es generada principalmente por absorción de los elementos que se encuentran en la trayectoria óptica a la longitud de onda y por la dispersión. La relación entre la intensidad de entrada I_{in} y la intensidad de salida I_{out} esta dada por la ecuación de Beer-Lambert:

$$I_{out} = I_{in}10^{-OD_{\lambda}}; OD_{\lambda} = A_{\lambda} + D_{\lambda}; A_{\lambda} = \sum_i (\xi_i C_i L) \tag{2.2}$$

Siendo ξ_i el coeficiente de extinción molar, y C_i la concentración del i –ésimo elemento que absorbe, L es el camino óptico libre. La suma se realiza sobre todos los elementos que participan de la atenuación por absorción. D_{λ} corresponde a la atenuación por dispersión de fotones pero su contribución no cambia frente a variaciones de C_i , incluyéndose como factor constante en I_{in} .

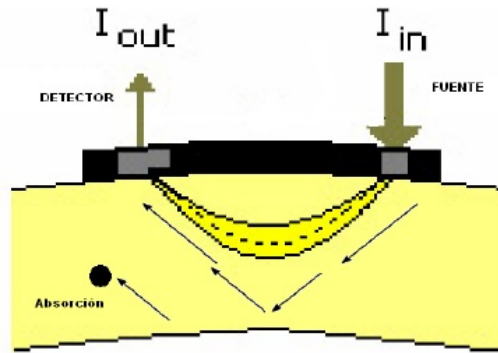


Figura 2.2: Configuración Emisor-Detector. Fuente : *Bozkurt et al.* [2]

Los fotones que entran al tejido pueden interactuar de diferentes maneras de acuerdo al intercambio energético entre el haz de luz y las diferentes moléculas absorbentes. Si en éste proceso de interacción la energía de un fotón es absorbida por la molécula sin la re-emisión de otro fotón, entonces el fenómeno es llamado absorción, si por el contrario no se re-emite

un fotón y el fotón de entrada cambia de dirección [15], entonces el fenómeno es llamado dispersión (Figura 2.3), en esta también se muestran los otros tipos de interacciones existentes.

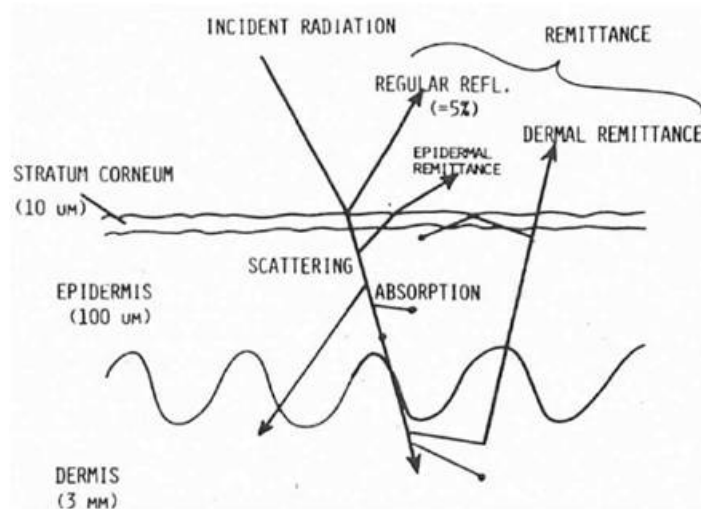


Figura 2.3: Esquema Interacción de la radiación con la piel. Fuente : *Anderson and Parrish*. [3]

Para la región del infrarrojo cercano, se conoce que los elementos de mayor absorbancia son: el agua, los lípidos, la melanina, la hemoglobina y la glucosa entre otros. Ya que el agua constituye aproximadamente el 70% del cuerpo humano y tiene picos de absorción similares a los de la glucosa se hacen necesarios métodos específicos que muestren la interacción de esta última con la luz irradiada.

Analizando la Figura 2.4 y el Cuadro 2.2 se puede determinar que la longitud de onda ideal para la medición no invasiva de glucosa, es el primer sobretono del infrarrojo, es decir de $1500\text{nm} - 1700\text{nm}$ ya que es donde las moléculas de agua presentes en el organismo absorben menor cantidad de radiación emitida, con respecto a las moléculas de glucosa y albúmina (HSA). Esta región permite disminuir los efectos que aporta el agua en la medición pero conlleva a analizar otros componentes que presente picos de absorción reportados en la literatura, tales como la fructuosa u otros polisacáridos con grupos funcionales similares [5].

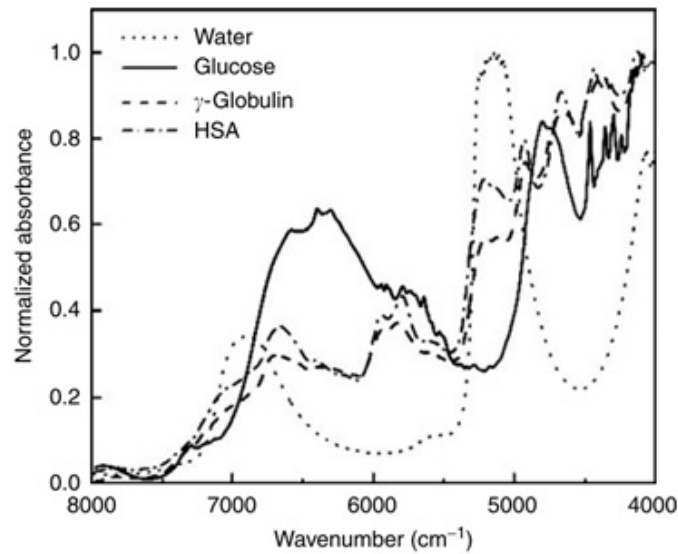


Figura 2.4: Espectro de Absorción de la Glucosa y el Agua. Fuente : *J. Tamada, M. Lesho and M. Tierney*. [4]

2.4. Instrumentación espectroscopía de infrarrojo cercano de onda continua

En general se pueden considerar tres categorías de instrumentación de espectroscopía en la región del infrarrojo cercano, estas son: dominio del tiempo (DT), dominio de la frecuencia (DF) y de onda continua (CW). Aunque el nombre de cada categoría define la forma como se recupera la información, una definición más detallada puede encontrarse en [5].

En la Figura 2.5 se muestra el principio de operación del sistema de onda continua desarrollado en este trabajo, en el que se aplica una radiación con determinada intensidad y longitud de onda sobre el tejido y se mide la intensidad de la radiación de salida. Para generar la radiación a determinada longitud de onda se utilizan diodos emisores de luz (LED) y como sensores fotodiodos planares tipo PIN . Es común que la fuente y el detector interactúen con el tejido mediante fibras ópticas, aunque en algunos casos, éstos son directamente ubicados sobre la piel. Avances en estos sistemas han incluido el incremento en la intensidad del haz de luz aplicado sobre el tejido, teniendo en cuenta los límites regulatorios; y el incremento de la sensibilidad del detector, de tal manera que los pequeños cambios en la atenuación puedan ser medidos con exactitud.

Tabla 2.2: Picos de Absorción en la región Infrarrojo Cercano para diferentes compuestos en nanometros. Fuente: *Omar Khalil* [10]

Glucosa	Agua	Hemoglobina	Grasa	Proteínas
714	749			
		760		
			770	
		805		
		820		
	880			
930		910	920	910
	980			
1126	1211	1020	1040	1020
1408	1450			
1536				
1688				
	1787			
	1934			
2261			2299	2174
2326			2342	2388

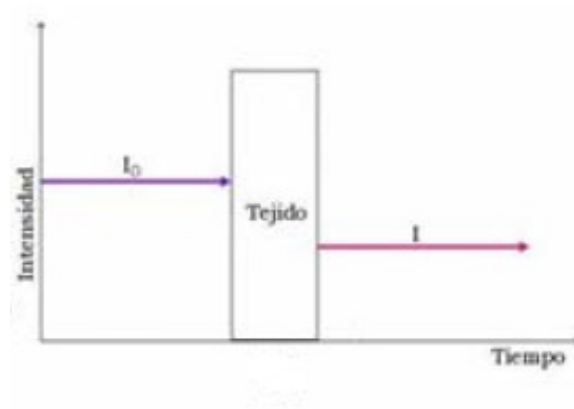


Figura 2.5: Principio de Operación Sistemas de Onda Continua (CW) . Fuente: *Delpy* [5]

Capítulo 3

Implementación del sistema

El objetivo del presente trabajo consiste en determinar las variables que afectan la precisión de un sistema de espectroscopía en infrarrojo cercano de onda continua para determinar la concentración de glucosa. Empleando la ley de Beer-Lambert se espera que los elementos constituyentes de la sangre que absorben en el rango de 1500-1700 nm afecten directamente la medida. De manera indirecta otras variables pueden afectar la medida tales como: región de exploración, presión de contacto sobre la piel del dispositivo de medida, estado de hidratación del paciente, etc. Aunque éstas variables indirectas han sido mencionadas y estudiadas [16], se consideran de especial interés las variaciones en la lectura generada por la superposición de bandas de absorción de los elementos que conforman la sangre. De esta manera, se diseñó y construyó un sistema opto-electrónico de emisión y detección de onda continua a 1550 nm y empleando concentraciones *in-vitro* de diferentes elementos constituyentes del plasma sanguíneo, con el fin de determinar cuales elementos afectan directamente la medida de absorción de la glucosa.

En el diagrama de bloques de la Figura 3.1 se muestra las etapas utilizadas para adecuación de la señal emitida y recibida por los elementos ópticos que trabajan en la región espectral del primer sobretono.

3.1. Emisor de Infrarrojo Cercano

El principal parámetro que se utilizó para la selección del emisor es que emita en una longitud de onda cercana a los 1550 nm , ya que es en esta región del espectro del infrarrojo donde la glucosa absorbe mayoritariamente la luz incidente .

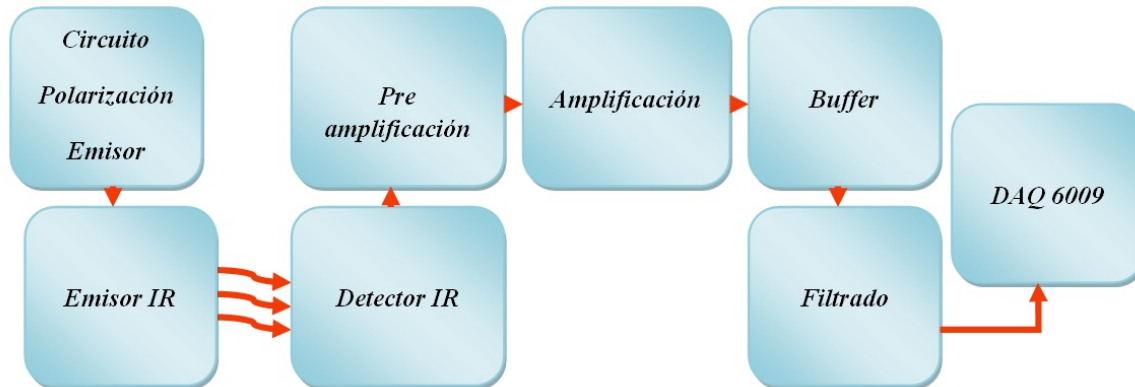


Figura 3.1: Diagrama de Bloques Sistema Implementado. Fuente: *Autores*

Con la anterior consideración, el emisor *ELD-1550-525* de la empresa *Roithner LaserTechnik*, es una fuente de emisión de luz infrarroja que consta de un LED con empaquetado de $5mm$. Entre las principales características del mismo se encuentran su alta potencia y su velocidad de emisión, también posee un pico de emisión centrado en $1550nm$ (Figura 3.2) y un ángulo de dispersión de 20° , el que asegura una mayor área cubierta por el mismo [6].

Se utiliza un regulador LM317, configurado como lo menciona su hoja de datos para que funcione como una fuente de corriente constante (Figura 3.3) cuya ecuación que describe la variación de corriente de salida esta descrita por (Eq. (3.1)) [7].

$$I = \frac{1,2}{R} \quad (3.1)$$

Por ser un dispositivo óptico sensible a las variaciones instantáneas de la corriente, se implementó un circuito RC para que la polarización del *LED* se realizara de manera controlada, evitando danos en el emisor por los transitorios provenientes de la red y del encendido y apagado del sistema, esto permite aumentar el tiempo de vida útil del mismo.

Con el circuito de polarización implementado se procedió a caracterizar el emisor determinando la variación de la potencia luminosa de salida en función de la corriente de polarización y la distancia al *LED*, con ayuda de la cabeza térmica modelo *3A-SH* de la empresa *OPHIR Laser Measurement Group*, como sensor que tiene como característica principal una respuesta máximamente plana a la longitud de onda trabajada, se procedió a medir la potencia luminosa emitida por el *LED* para una variación de la corriente de alimentación de 0 a $70 mA$, fijando

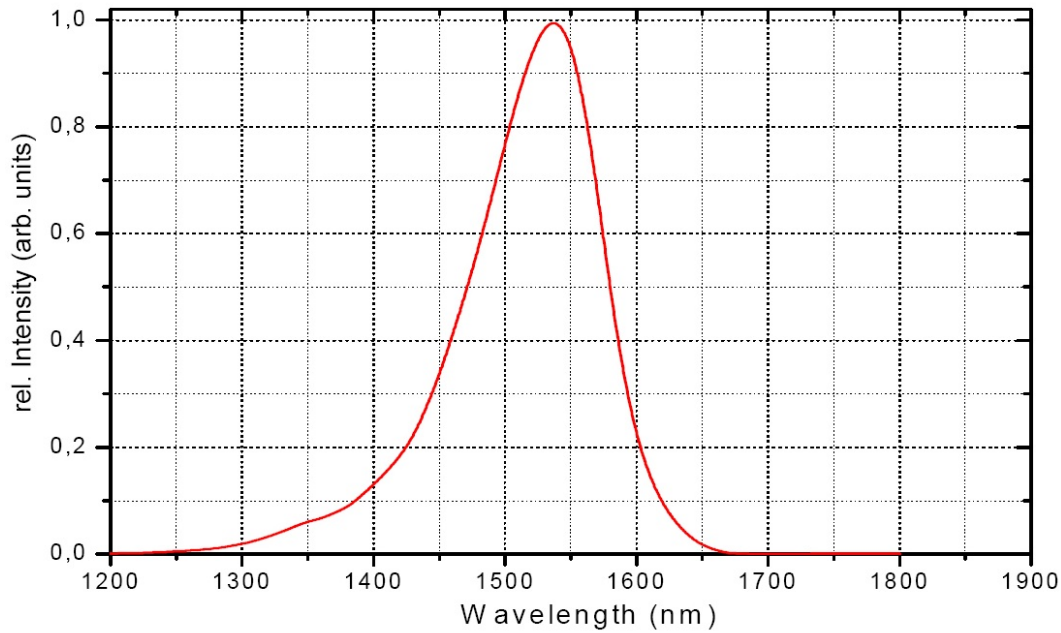


Figura 3.2: Espectro de emisión del *LED*. Fuente: *Hoja de datos del fabricante* [6]

la distancia *LED*-Sensor a 10 *mm*. De igual forma, fijando la corriente de alimentación a 70 *mA* se varió la distancia *LED*-Sensor de 0 a 70 *mm*, ver Figuras 3.4 y 3.5. Los valores de potencia óptica se obtuvieron con un *Display* modelo *P/NZ01500*, este posee una resolución de micro *watts* (μW) y fue calibrado por el constructor para el sensor empleado.

A partir de las graficas 3.4 y 3.5, se observa que existe un comportamiento lineal entre potencia-corriente y una relación inversa entre la potencia luminosa y la distancia *LED*-Sensor (Por conservación de la energía se espera un comportamiento de la potencia inversamente proporcional al cuadrado de la distancia).

3.2. Adecuación de la señal

El principal parámetro de selección para la etapa de recepción de señal fue la zona espectral en la que trabaja el emisor empleado. Se seleccionó un fotodetector planar *PIN* de Arseniuro de Indio-Galio (*InGaAs*) modelo *LAPD-TO46*, de la empresa *Roithner LaserTechnik*, con una ventana espectral de 0,9 a 1,7 μm . En el Cuadro 3.1 se muestran algunas de las características de este dispositivo [17], las cuales son de relevancia por ser parámetros físicos

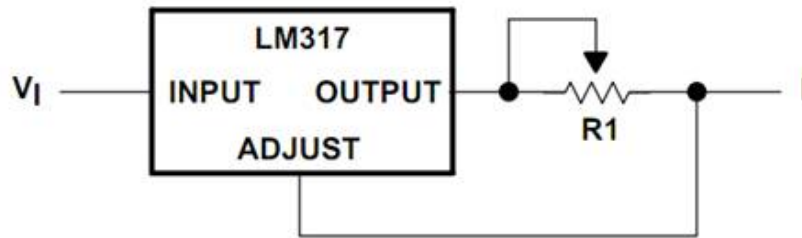


Figura 3.3: Circuito de Polarización Implementado. Fuente: *Hoja de datos del fabricante* [7]

que modelan el fotodetector para las diferentes aplicaciones.

Tabla 3.1: Principales Características Fotodetector. Fuente: *Autores*

Parametro	Característica
Resistencia de <i>Shunt</i>	$100M\Omega$
Corriente de oscuridad	$2nA$
Capacitancia	$80pF$
Responsividad	$0,95A/W$

Según la polarización del fotodetector, se definen dos modos de operación directamente relacionados con la señal de salida obtenida. El modo *fotoconductor* se obtiene al polarizar inversamente el diodo y funciona como una fuente de corriente proporcional a la potencia captada por el sensor. El modo *fotovoltaico* asemeja su funcionamiento a un circuito abierto que entrega una señal de tensión en relación logarítmica con la intensidad de la radiación. Para el caso del presente montaje es recomendable utilizar el modo fotoconductor, ya que presenta una velocidad de respuesta alta, alta linealidad y un bajo costo de implementación en la adecuación de señal.

Con el fin de caracterizar el fotodetector seleccionado se realizó un montaje acorde a los bloques presentados en la Figura 3.1, en el este se implementan cuatro etapas para la adquisición de la señal: pre-amplificación, amplificación, *buffer*, y filtrado.

La etapa de pre-amplificación se realizó de acuerdo con la Figura 3.6, en la que se muestra el esquema del amplificador de transimpedancia, este obtiene la tensión de salida según la relación $e_o = I_p R_1$, donde I_p es la corriente proveniente del fotodetector, e_o es la tensión de

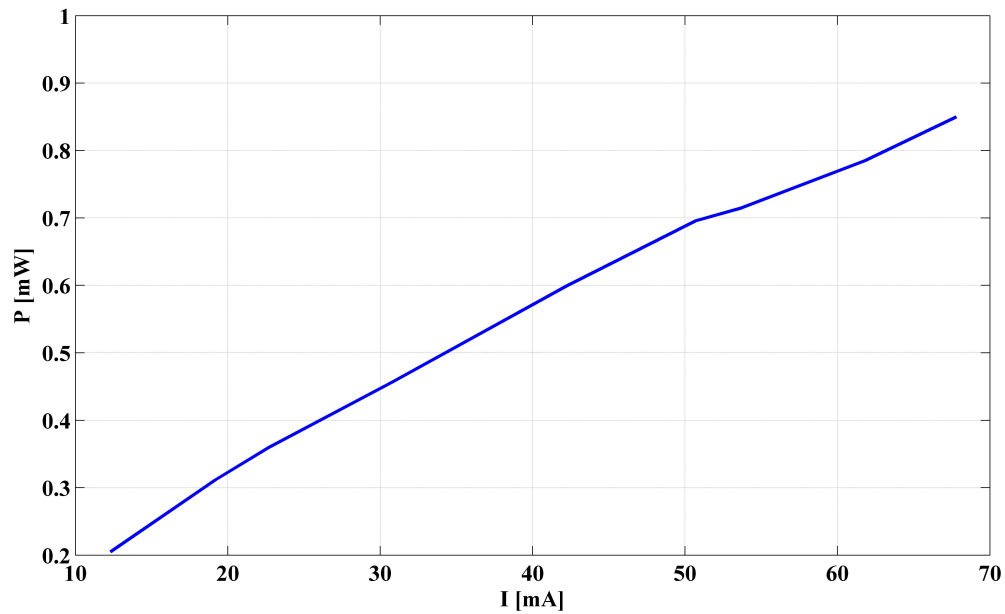


Figura 3.4: Caracterización de la potencia de emisión respecto a la corriente de polarización.

Fuente: *Autores*

salida y R_1 corresponde a la ganancia de la configuración [8].

Luego de obtener una señal de tensión que varía con la radiación de la luz incidente, se implementó un sistema de amplificación con el fin de obtener salidas de tensiones positivas y amplificadas [2]. En este caso se optó, por el mismo amplificador de la etapa de pre amplificación, ya que cumple con las consideraciones de ruido estipuladas en los apartes de amplificación de señales [18]. Con el fin evitar que las variaciones en la carga externa afecten la medición realizada, se implementó un amplificador operacional en configuración de *buffer* y así realizar un desacople de impedancias.

Finalmente, se implementó un filtro *pasa-bajo* de segundo orden que permite el paso de señales con frecuencias de trabajo desde $0Hz$, hasta una frecuencia de corte determinada f_c (en este caso se optó por una frecuencia de corte de $12,5Hz$, ya que las frecuencias obtenidas por el sistema están cercanas a los $0Hz$ y para evitar interferencia de las señales provenientes de la red de alimentación, con una frecuencia de $60Hz$). El funcionamiento básico del filtro está determinado por la función de transferencia de la Eq. 3.2 [19]:

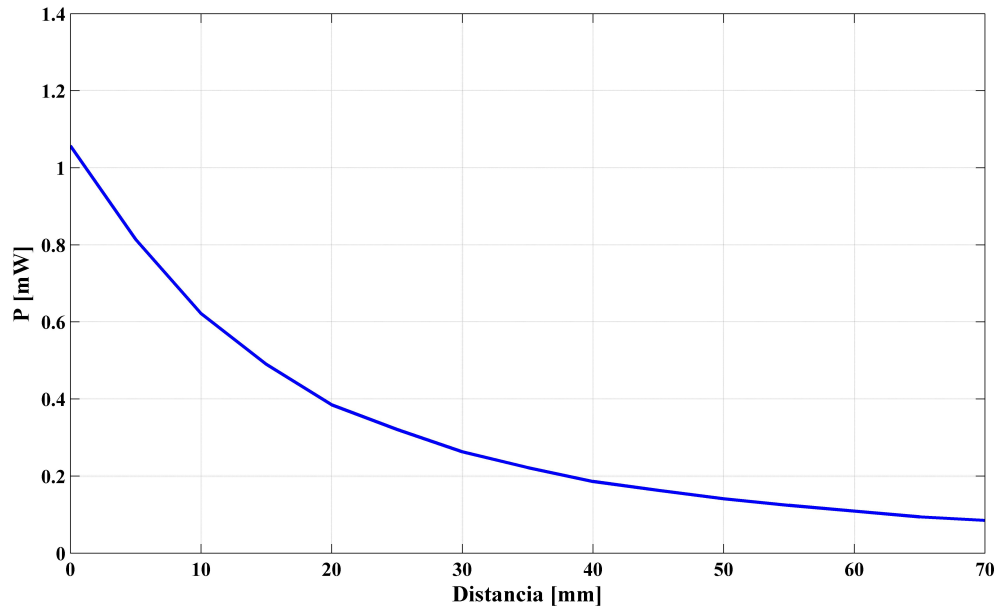


Figura 3.5: Caracterización de la potencia de emisión respecto a la separación Emisor-Detector. Fuente: *Autores*

$$H(s) = K \frac{\omega_0^2}{s^2 + 2\xi\omega_0 s + \omega_0^2}. \quad (3.2)$$

Se procedió a caracterizar los elementos utilizados en la fase de adecuación de señal, y así obtener las curvas de la variación de tensión de salida versus corriente de polarización del emisor, tensión de salida versus distancia emisor-detector. En la Figura 3.7 se muestra la tensión obtenida con el sistema en relación a la corriente del emisor, esta curva presenta un comportamiento creciente lineal al aumentar la corriente de polarización, las condiciones de experimentación fueron establecidas ubicando el emisor y el detector frente a frente sin barrera alguna entre ellos en soportes con tornillos milimétricos.

La Figura 3.8 muestra una relación inversa entre la tensión de salida del sistema y la distancia emisor-detector, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en la fase de caracterización del emisor, obtenidos con la cabeza térmica *OPHIR*, las distancias fueron variadas con una precisión de 1 mm, con ayuda de los soportes utilizados en esta etapa del montaje.

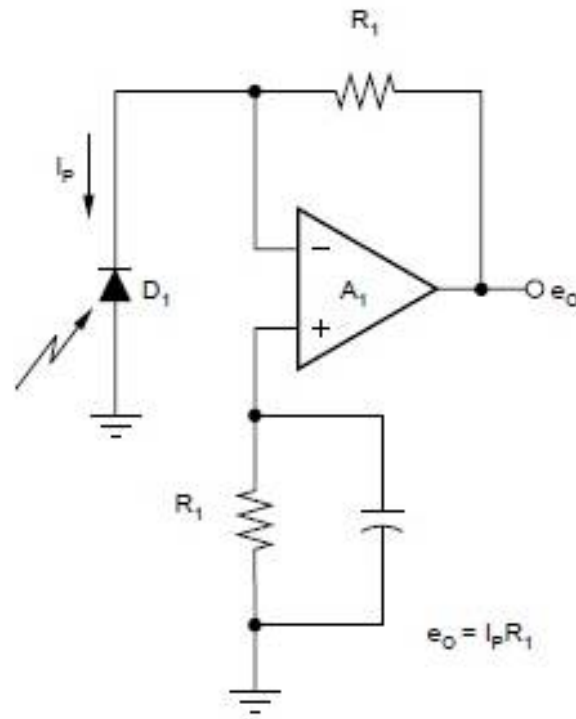


Figura 3.6: Esquema amplificador de transimpedancia. Fuente: Tomado de [8]

3.3. Adquisición de datos

Para la etapa de transmisión de datos se utilizó una tarjeta de adquisición de datos de *National Instruments DAQ 6009* y se diseñó una interfaz gráfica en *Labview 9.0*, para el control en la transmisión y recepción de datos, así como su almacenamiento con ayuda del software *Signal Express 3.0*). Entre los parámetros configurables de la tarjeta de adquisición se permite cambiar la tasa de muestreo, el tiempo de muestreo, el número de muestras y los valores máximos de tensión adquirida. Así mismo la interfaz permite la visualización en tiempo real de los datos muestreados, con la posibilidad de exportarlos a diferentes tipos de archivo para su posterior análisis.

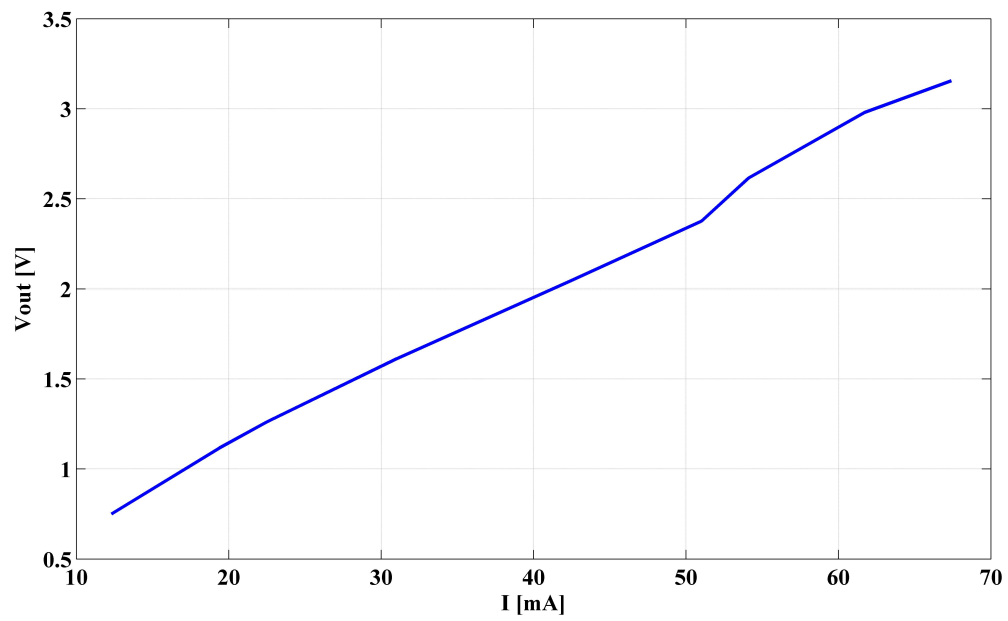


Figura 3.7: Caracterización de la tensión de salida respecto a la corriente de polarización.

Fuente: *Autores*

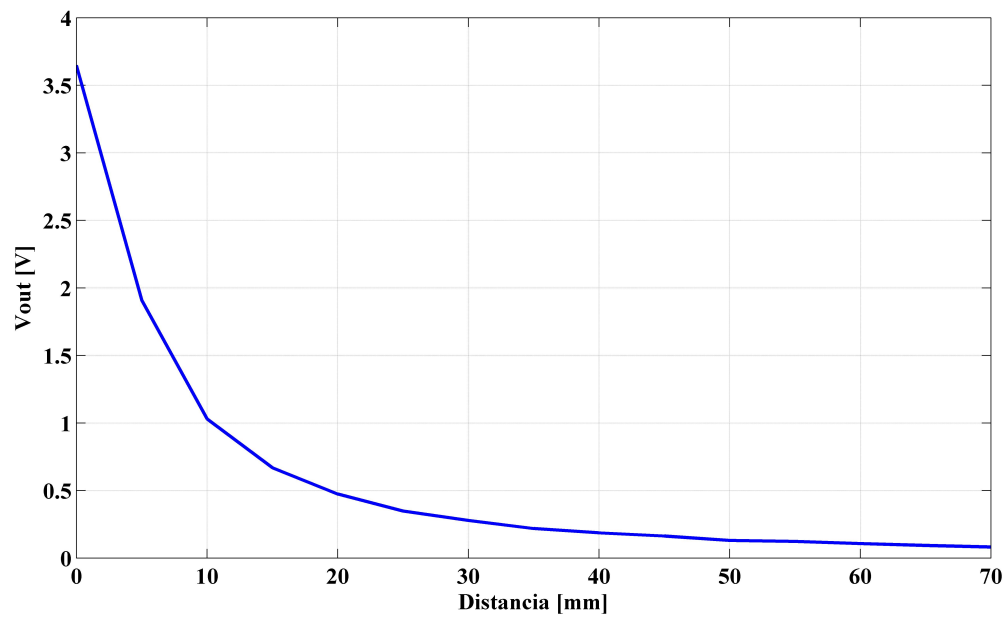


Figura 3.8: Caracterización de la tensión de salida respecto a la separación Emisor-Detector.

Fuente: *Autores*

Capítulo 4

Etapa experimental

Esta etapa consistió en la realización una serie de ensayos *in-vitro* teniendo en cuenta las posibles perturbaciones internas asociadas a componentes del plasma sanguíneo.

Para la realización de las pruebas se utilizó una cubeta de cristal de cuarzo de 10mm de espesor diseñado para pruebas por espectroscopía de infrarrojo cercano, ya que este material permite que la interacción con la onda sea totalmente perpendicular evitando errores por desviación de la misma. Durante el proceso se observó que la posición del cristal incrementaba el porcentaje de error en la medida, por lo que se estableció un sistema de referencia para asegurar que la posición de la cubeta fuese la misma en cada ensayo (ver Figura 4.1). Por otra parte, cada medida se realizó 4 veces para observar la repetibilidad de los datos y la confiabilidad de los mismos teniendo en cuenta la desviación estándar en cada medición.

Las muestras a analizar se obtuvieron teniendo en cuenta las concentraciones de los componentes que presentan picos de absorción en la banda del primer sobretono: glucosa, fructuosa, glucógeno y albúmina. Con el fin simular las propiedades del plasma sanguíneo se realizó una solución *buffer* de tampón fosfato encargado de mantener el *pH* de la muestra a un valor de 7,06; este fue utilizado para la disolución de las muestras base y la obtención de las muestras específicas a las tasas a analizar. Se prepararon muestras base a una concentración cuatro veces mayor respecto a los valores nominales y mediante la ecuación de diluciones (Eq. 4.1), se prepararon las muestras a las diferentes concentraciones a analizar en cada ensayo en el cuadro 4.1 se presentan las especificaciones de cada ensayo. Cabe destacar que debido a la disponibilidad de componentes, el glucógeno fue reemplazado por almidón soluble, ya que posee propiedades fisicoquímicas similares a las del glucógeno.

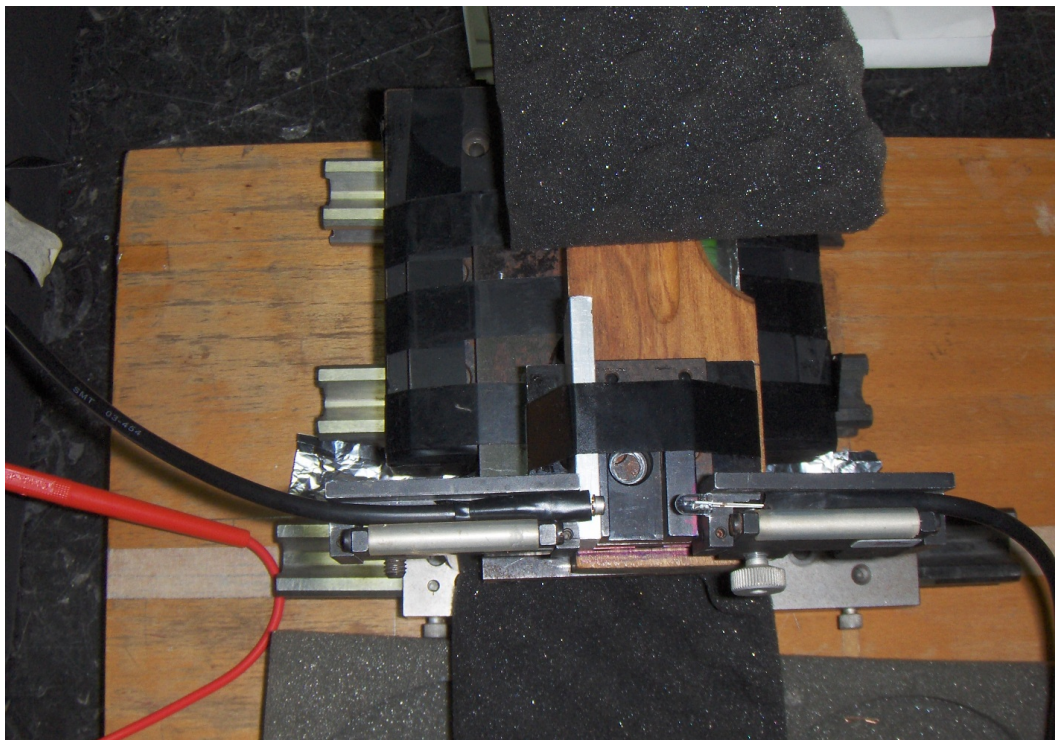


Figura 4.1: Montaje Sistema Opto-electrónico. Fuente: *Autores*

$$C_1V_1 = C_2V_2 \quad (4.1)$$

Tabla 4.1: Valores de concentración analizados. Solvente: tampón fosfato. Fuente: *Autores*

Ensayo	Componente	Rango de Concentraciones [mg/dL]
A	Glucosa	0-360
B	Fructuosa	0-120
C	Almidón	0-20
D	Albumina	0-6000

Para cada ensayo se midieron $3mL$ de cada muestra y con una pipeta milimetrada se llenó y extrajo de la cubeta de cuarzo la solución a analizar. Cada prueba consistía en la toma de 1000 datos por minuto a los que se les calculó el valor promedio y la desviación estándar para comprobar posibles errores en la medición realizada, asegurando que la corriente del emisor estuviera constante en un valor de $60mA$.

Capítulo 5

Resultados

Los ensayos realizados se enfocaron en identificar las variaciones en parámetros directos que interfieren la medición no invasiva de glucosa, por lo que se procedió a identificar como afecta al sistema de medida el cambio en las concentraciones de fructuosa, almidón y albumina. En primer lugar se optó por calcular el promedio y la desviación estándar de las muestras adquiridas en cada ensayo, esto permitió descartar los datos que no fueran representativos conllevando a disminuir los porcentajes de error en los análisis realizados. En la Figura 5.1, se presentan los mil datos obtenidos al realizar la primera prueba del ensayo A, esta consistió en ubicar el cristal de cuarzo con la solución buffer, ya que es la prueba de referencia para todos los ensayos. Se observa que los datos presentan un comportamiento ergódico, ya que su promedio es independiente del número de muestras a analizar.

Es decir, se tomaron 4 series de 1000 datos para cada concentración de un componente sanguíneo. Se prepararon varias concentraciones del mismo componente, calculándose el promedio y la desviación estándar de cada serie. De esta manera se tienen datos promediados del comportamiento de cada componente en función de la concentración. Con los promedios de cada componente a diferentes concentraciones se realizó una regresión no lineal empleando como modelo matemático de Beer-Lambert. Se realizó un algoritmo en Matlab de optimización por mínimos cuadrados, de acuerdo a la ecuación 5.1:

$$V_T = B * 10^{-A*C} \quad (5.1)$$

Comparando esta ecuación con la Ecuación 2.2 se encuentra que B es determinado por la intensidad luminosa de entrada y A es función de la extinción molar y del camino óptico de cada componente (estos determinan sus unidades). C es la concentración y Vt el valor reportado por el dispositivo.

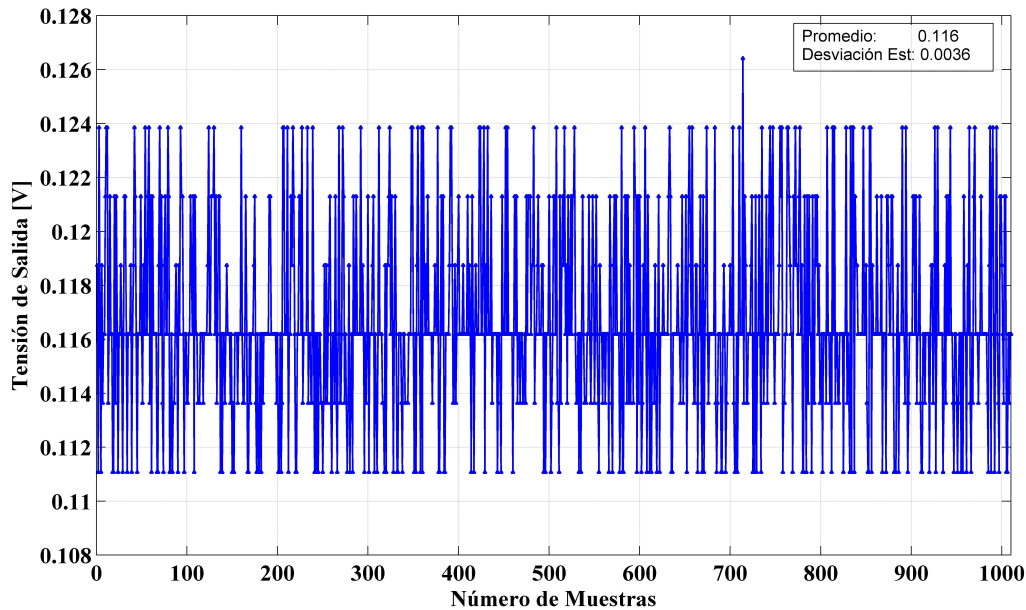


Figura 5.1: Muestras adquiridas por ensayo. Fuente: *Autores*

5.1. Glucosa

En la Figura 5.2 se presenta la regresión realizada a partir de los datos obtenidos al variar la concentración de glucosa, como se puede observar existe un comportamiento decreciente al aumentar la concentración de la muestra. Esto demuestra que el sistema implementado es sensible a las variaciones en la concentración del monosacárido analizado.

5.2. Fructuosa

Luego de comprobar el funcionamiento del sistema se procedió a realizar los análisis de los componentes que interfieren la medida, en la Figura 5.3 se muestra la regresión obtenida de la fructuosa. Se observó un comportamiento decreciente al aumento de la concentración del soluto, esto era de esperarse ya que la fructuosa posee la misma fórmula molecular que la glucosa y por lo tanto posee grupos funcionales que absorben en la región cercana a los 1550 *nm*.

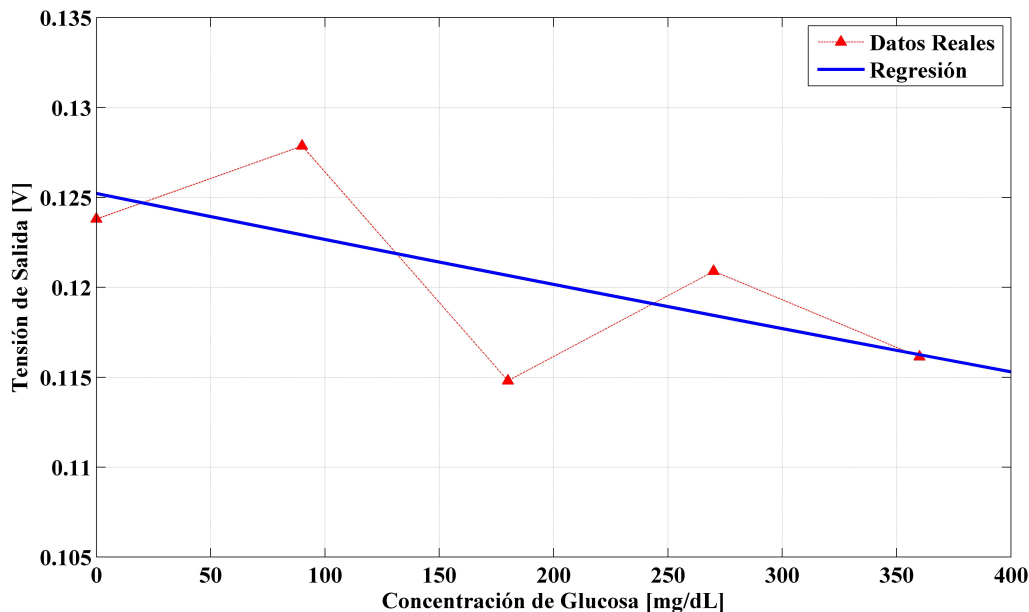


Figura 5.2: Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Glucosa. Fuente: Autores

5.3. Almidón

Para el caso del almidón los resultados muestran que es el componente que aún a pequeñas concentraciones absorbe en mayor proporción la radiación emitida hacia la muestra. En la Figura 5.4, se presenta el rango de concentraciones trabajado en el cual se evidencia su efecto al analizar las regresiones obtenidas en los anteriores casos.

5.4. Albúmina

La Figura 5.5 muestra los resultados obtenidos para la serie de ensayos del componente albúmina, en la que se muestra que este componente también presenta un comportamiento decreciente, de acuerdo a los análisis desarrollados anteriormente. Ya que este componente está en grandes cantidades con respecto a los otros posibles que interfieren, se analizaron rangos de mayores proporciones. Se puede observar que las variaciones son las de menor valor de los ensayos realizados.

Luego de analizar las Figuras 5.2 a 5.5 se puede determinar que según la variación en las concentraciones de cada componente y los valores de tensión obtenidos para cada ensayo, el

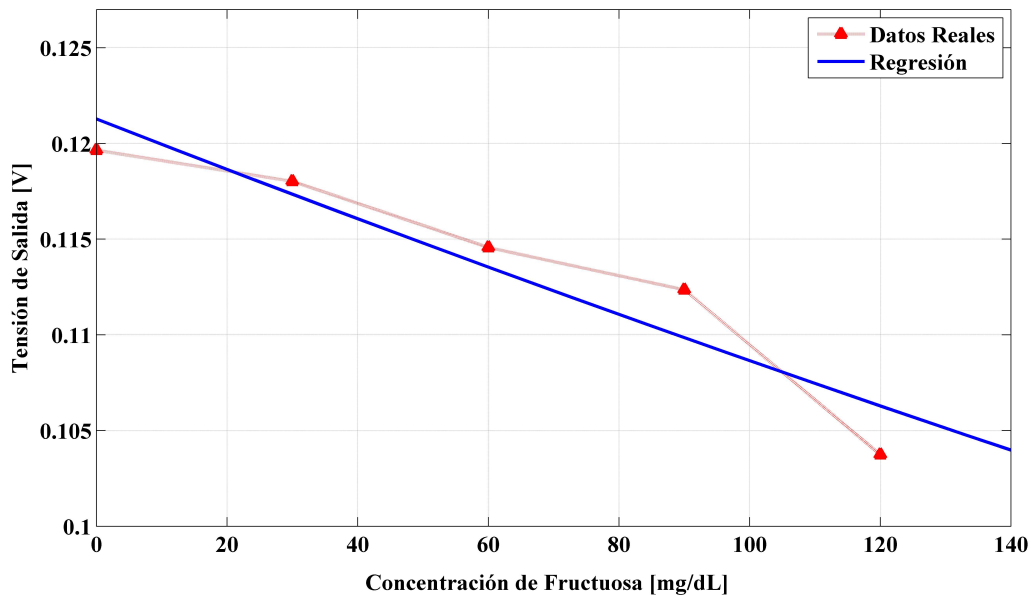


Figura 5.3: Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Fructuosa. Fuente: *Autores*

almidón reporta valores de tensión de salida aproximados a los de glucosa y fructuosa a pesar de su baja concentración, la fructuosa muestra una tendencia decreciente similar a la de la glucosa, este comportamiento se demuestra en investigaciones realizadas por otro grupos de investigación en el rango de infrarrojo [20].

Asumiendo que hipotéticamente se posee una muestra de diferentes concentraciones de los componentes analizados disueltos en la solución tampón fosfato, la lectura de salida del dispositivo estaría determinada por 5.2, donde C_G representa la concentración de la glucosa, C_F la de la fructuosa, C_{AL} la de almidón y C_{ALB} la de albúmina:

$$V_T = B10^{-A_G C_G - A_F C_F - A_{AL} C_{AL} - A_{ALB} C_{ALB}} \quad (5.2)$$

Como se puede observar en el cuadro 5.1 los valores obtenidos para el parámetro B se encuentran muy relacionados ya que para cada ensayo la solución base fue el tampón fosfato, por lo que se tomó el promedio de B para el análisis de la ecuación 5.2, para comprobar la validez del promedio utilizado se verificó que los datos a promediar estaban contenidos en la desviación estandar respectiva, es decir $B = 0,11785$, este tiene por unidades una relación de tensión-potencia luminosa. Con respecto al parámetro A , se utilizaron los valores obtenidos según la regresión realizada ya que están directamente relacionados con el compuesto

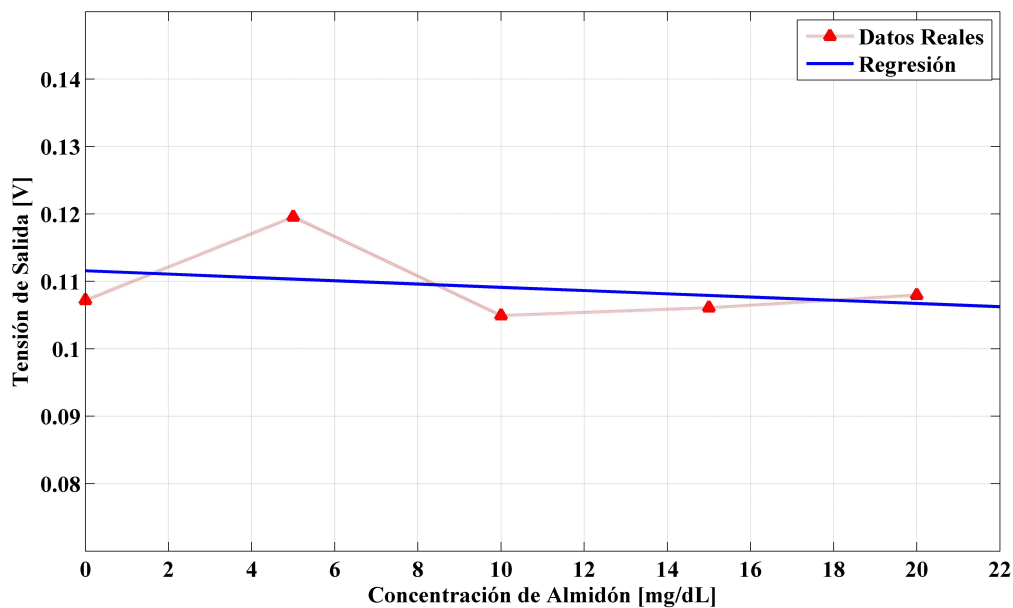


Figura 5.4: Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Almidón. Fuente: Autores

estudiado.

Tabla 5.1: Parámetros Obtenidos. Fuente: Autores

Componente	Parámetro	
	A	B
Glucosa	$1,28130 \cdot 10^{-5}$	0,1018
Fructuosa	$4,7269 \cdot 10^{-04}$	0,12115
Almidón	$8,4065 \cdot 10^{-04}$	0,1115
Albúmina	$6,8862 \cdot 10^{-06}$	0,1195

Una vez determinados los parámetros A y B, se procedió a calcular las razones de cambio con respecto a las concentraciones de los componentes, ya que es una ecuación que depende de cada uno de estos factores se obtuvo la derivada parcial de la tensión reportada por el sistema y las concentraciones de los diferentes componentes, estas son mostradas en las ecuaciones (5.3) a la (5.6).

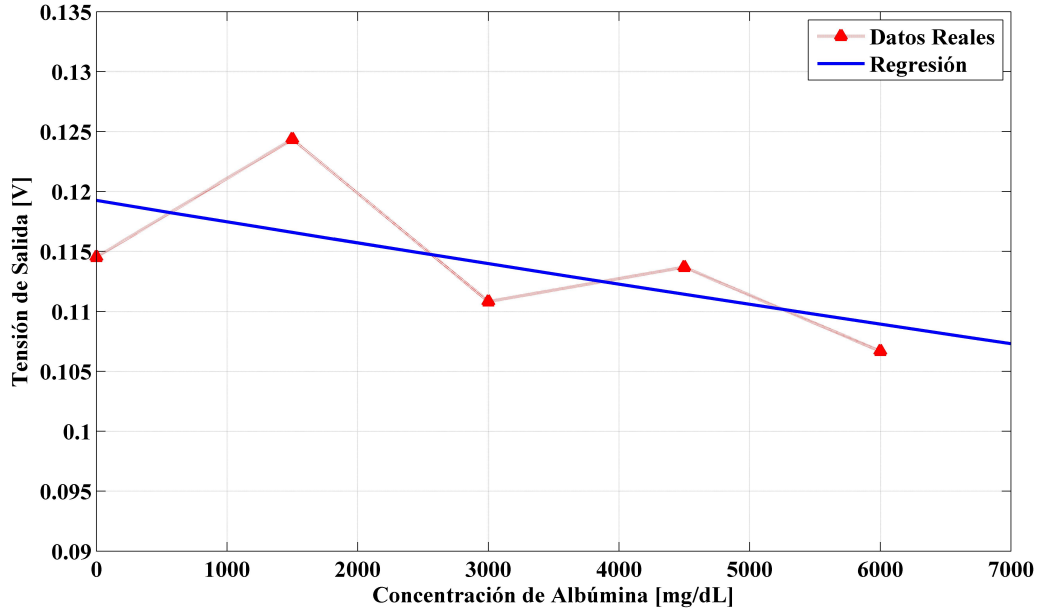


Figura 5.5: Regresión Obtenida para las variaciones de la concentración de Albúmina. Fuente: *Autores*

$$\frac{\partial V_T}{\partial C_g} = -BA_g \ln(10) 10^{-A_G C_G - A_F C_F - A_{AL} C_{AL} - A_{ALB} C_{ALB}} \quad (5.3)$$

$$\frac{\partial V_T}{\partial C_g} = -BA_f \ln(10) 10^{-A_G C_G - A_F C_F - A_{AL} C_{AL} - A_{ALB} C_{ALB}} \quad (5.4)$$

$$\frac{\partial V_T}{\partial C_g} = -BA_{AL} \ln(10) 10^{-A_G C_G - A_F C_F - A_{AL} C_{AL} - A_{ALB} C_{ALB}} \quad (5.5)$$

$$\frac{\partial V_T}{\partial C_g} = -BA_{ALB} \ln(10) 10^{-A_G C_G - A_F C_F - A_{AL} C_{AL} - A_{ALB} C_{ALB}} \quad (5.6)$$

Finalmente se procedió a analizar como intervienen en la medición cada uno de los componentes suponiendo que existe un sistema que simula las propiedades de la sangre en el que las concentraciones son las usuales de un ser humano, es decir una concentración de glucosa de 90 mg/dL , fructuosa 8 mg/dL , almidón (glucógeno) 6 mg/dL y albúmina de 4500 mg/dL . Se hallaron los valores correspondientes a cada una de las derivadas mencionadas, teniendo en cuenta que si se variase la concentración de uno de los componentes dejando los otros constantes, el cambio en la tensión de salida estaría representado por el valor de cada una de

las derivadas mencionadas.

Tabla 5.2: Valores de las razones de cambio. Fuente: Autores

Componente	Razón de Cambio [$V/mg/dL$]
Almidón	$2,0799 * 10^{-4}$
Fructuosa	$1,1695 * 10^{-4}$
Glucosa	$3,1701 * 10^{-6}$
Albúmina	$1,7037 * 10^{-6}$

En el cuadro 5.2 se presenta la clasificación de los elementos que presentan mayoritariamente interferencia en la medición no invasiva de glucosa, organizados según el valor absoluto de la derivada anteriormente mostrada, utilizando los parámetros hallados en el presente estudio y las concentraciones normales de los solutos analizados. Se observa que el compuesto que afectaría la medida en mayor proporción es el almidón, lo cual concuerda con los resultados inferidos de las figuras, dicha variación significa que al aumentar la concentración en un miligramo de glucógeno, en este caso almidón, en una muestra de sangre con las concentraciones normales, se esperaría que existiera una variación significativa en la medición realizada, luego se deberían tener en cuenta la fructuosa ya que sus valores asociados de tensión fueron similares.

Capítulo 6

Conclusiones

A partir del montaje realizado, se observaron que existen dos principales tipos de interferencias que afectan la medición no invasiva de glucosa, clasificadas según el impacto en la medición realizada. En primer lugar se tienen las interferencias directas, asociadas a componentes químicos del plasma sanguíneo que presenten perturbaciones en la zona espectral trabajada, ya que esto determina la correcta selección de la longitud de onda para la identificación de los componentes deseados. En segundo lugar se presentan las interferencias indirectas, las cuales son mencionadas en diferentes investigaciones e indican que aspectos físicos del entorno generan interferencias en la toma de datos *in-vitro*. Entre los parámetros de mayor interés se encuentra la temperatura de la muestra, la ubicación del sistema de medida y la adecuación de la señal adquirida, estos fueron controlados según las condiciones de trabajo existentes en los laboratorios.

El sistema opto-electrónico implementado sirvió para la estimación *in vitro* de glucosa ya que los resultados obtenidos están acorde a los desarrollados y mostrados en las diferentes investigaciones documentadas hasta la fecha, se tiene como referencia de funcionamiento la disminución de la señal detectada por el fotodetector al aumentar las concentraciones de la glucosa y demás componentes químicos analizados. La configuración emisor detector utilizada fue realizada con base en el análisis de las muestras por espectroscopía de transmitancia, en la cual el haz de luz de entrada debe estar perpendicular a la muestra estudiada y alineado con el detector. Con el fin de disminuir las interferencias asociadas con los fenómenos de propagación de las ondas electromagnéticas, se hizo necesario la utilización de un cristal de cuarzo de caras paralelas con un espesor similar al grosor promedio de las posibles zonas de medida en el cuerpo humano.

De acuerdo con las pruebas realizadas, el almidón (reemplazo del glucógeno) es el compo-

nente químico que afecta en mayor proporción la medida no invasiva de glucosa, ya que al ser una cadena de carbohidratos posee grupos funcionales que oscilan mayoritariamente en el espectro trabajado, absorbiendo una mayor cantidad de radiación, dicho efecto fue evidenciado al obtener la mayor razón de cambio de la tensión del sistema con respecto a la concentración del soluto. En cuanto a la fructuosa, se concluyó que presenta una fuerte interferencia en la medición no invasiva de glucosa debido a que posee la misma fórmula molecular y sus espectros de transmisión presentan una fuerte relación en el infrarrojo cercano. Para el caso de la albúmina a pesar de sus altas concentraciones fue el componente que presentó la menor fuente de perturbaciones al sistema de todos los componentes estudiados. Por otra parte cabe mencionar que entre los parámetros que afectan indirectamente la medida se encuentra que la temperatura fue la variable sobre la cual se tuvo menos control, debido a que al realizar mediciones a diferentes temperaturas de la muestra, esta tendía rápidamente a estabilizarse a la temperatura ambiente, es por esto que con el fin de asegurar la repetibilidad de los datos se optó por trabajar a temperatura ambiente y las demás variables asociadas (distancia emisor-detector, posición, volumen y concentración de la muestra, entre otras) fueron controladas según las condiciones de operación del sistema opto-electrónico.

6.1. Trabajo futuro

Siendo el bienestar y la mejora de la calidad de vida de quienes padecen Diabetes los objetivos principales de los estudios de los métodos no invasivos, se proponen una serie de recomendaciones para contribuir con la obtención de un dispositivo no invasivo para la medición de glucosa en el cuerpo humano. En primer lugar se debe mencionar que es de vital importancia tener una base de pruebas *in-vitro* que reproduzcan las propiedades químicas y físicas del plasma sanguíneo, ya que esto permitiría identificar en primera instancia los efectos de los parámetros de mayor interferencia que hasta la fecha no han sido cualificados ni cuantificados, y en segundo lugar que mediante análisis matemáticos se puedan contrarrestar las perturbaciones identificadas.

Otro parámetro de vital importancia para la experimentación *in-vitro* es el recipiente en el que la muestra es analizada ya que es una aproximación a las condiciones físicas que debe atravesar la radiación para poder interactuar con las moléculas de glucosa. Por otro lado, queda un camino incierto en la experimentación *in-vivo*, ya que existen perturbaciones que difícilmente se podrán controlar sin afectar las condiciones físicas del ser humano, como lo son la hidratación de la piel, la presión sanguínea y la temperatura corporal, entre otros.

Bibliografía

- [1] *D-Glucosa*, Universidad Nacional de Colombia Std. [Internet]. Visite: <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/2000024/>
- [2] C. E. T. Melo and A. P. Planidina, *Implementación de un montaje para caracterizar oxihemoglobina basado en espectroscopia de infrarrojo cercano de onda continua (NIR-CW)*, UIS Tesis de Grado, 2008.
- [3] B. J. R. Anderson and A. Parrish, “The optics of the human skin,” *The journal of investigative dermatology*, vol. 77, no. 1, pp. 13–19, 1981.
- [4] M. L. J. Tamada and M. Tierney, “Keeping watch on Glucose,” *SPECTRUM, IEEE.*, vol. 39, pp. 52–57, Abril 2002.
- [5] A. D. D.A Boas, M.A Francescini and G. Stargmann, *Non invasive imaging of cerebral activation with diffuse optical tomography*, segunda ed., R. D. . Frostig, Ed. CRC Press, 2002.
- [6] *ELD-1550-525*, Roithner LaserTechnik Datasheet.
- [7] *LM317*, Texas Instruments Datasheet.
- [8] *Photodiode monitoring with op amps*, Texas Instruments Application Bulletin.
- [9] M. H. D. John W. Baynes, *Bioquímica Médica*, E. Ltd., Ed. Elsevier Ltd., 2007.
- [10] O. Khalil, “Spectroscopic and Clinical Aspects of Noninvasive Glucose Measurements.” *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 2, pp. 165–177, 1999.
- [11] A. A. Tura and G. Pacini, “Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 77, pp. 16–40, 2007.
- [12] *What is Diabetes?*, International Diabetes Federation (IDF) Std. [Internet]. Visite: <http://www.diabetesatlas.org/content/what-is-diabetes>

- [13] A. Cloe, *How Do Glucometers Work?*, Std. [Internet]. Visite: <http://www.livestrong.com/article/24294-glucometers-work/>
- [14] E. Fernández, A. Galván, and I. Túnez, *Determinaciones colorimétricas específicas de compuestos: determinación de glucosa (método glucosa - oxidasa). determinación de nitrato (método de la sulfanilamida:n-neda.)*, Std.
- [15] P. Zee, "Measurement and modelling of the optical properties of human tissue in the near infrared," Ph.D. dissertation, University College London, 1992.
- [16] T. B. S. T. S. Malin, T. Ruchti and S. Monfre, "Noninvasive Prediction of Glucose by Near Infrared Diffuse Reflectance Spectroscopy," *Clinical Chemistry*, vol. 45, no. 9, pp. 1651–1658, 1999.
- [17] *LAPD-TO46*, Roithner LaserTechnik Datasheet.
- [18] *OPA227*, Texas Instruments Datasheet.
- [19] A. V. Oppenheim and A. S. Willsky, *Tratamiento De Señales En Tiempo Discreto*, 2nd ed. P. Hall, 2000.
- [20] H. E.-H. A. F. J. A. d. L. Medhat Ibrahim, Moussa Alaam, "Analysis of the structure and vibrational spectra of glucose and fructose," *Ecléctica Química.*, vol. 31, no. 3, pp. 15–21, 2006.
- [21] —, "Analysis of the structure and vibrational spectra of glucose and fructose." *Ecléctica Química.*, vol. 31, pp. 15–21, 2006.
- [22] L. Pulenta and E. Avila, *Medición no invasiva de glucosa por infrarrojo cercano*, Instituto de Automática Universidad Nacional de San Juan Std.
- [23] *Diabetes. Datos Fundamentales.*, Organización Mundial de la Salud Nota Descriptiva., Enero. 2011. [Internet]. Visite: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>