

Sistema portátil de medición no invasiva de glucosa sanguínea por medios espectrofotométricos basado en PDA y principios de inteligencia artificial.

M. en C. Israel Rivera Zárate. Profesor CIDETEC-IPN

CIDETEC-IPN

Referencia de este artículo [1].

PARTE I: Cálculo de la concentración de la glucosa en sangre.

Una de las principales causas de muerte en la población mexicana y mundial se concentra en los problemas cardiovasculares. Esto es, aquellas personas que son fumadores, que tienen colesterol elevado, hipertensión, que manifiestan obesidad, inactividad física o que son diabéticas.

En la actualidad la medición de la glucosa se obtiene principalmente mediante procedimiento químico ante una muestra de sangre o de orina que se obtiene del paciente; siendo la sanguínea la vía de mayor certeza en la medición, lamentablemente este tipo de aparatos tienen un costo elevado o bien son de naturaleza invasiva, por lo que resultan de gran molestia al paciente y más aún cuando este proceso debe repetirse en varias ocasiones durante el día.

La medición a realizar se apoya de las propiedades de absorción y transmitancia de tejidos y sustancias respecto a la incidencia radiaciones luminosas de acuerdo con la ley de Beer-Lambert. En este caso particular interesa medir el grado de concentración de la molécula de glucosa fosfatada en sangre.

En la actualidad, los dispositivos móviles representan un campo tecnológico muy fuerte en cuanto a infraestructura y aplicaciones. La telefonía móvil y sobre todo las computadoras y organizadores de bolsillo, también conocidos como Pocket PCs, Handhelds o PDAs.

A diferencia de un organizador, una computadora de bolsillo es un sistema independiente con posibilidades reales de procesamiento con propósito general. Las PDAs (Asistentes Digitales Personales) son dispositivos que suelen ser muy sofisticados con respecto a las aplicaciones del software (reproducción multimedia, herramientas de Microsoft Office, visores como Acrobat Reader, navegación con Internet Explorer, etc.) y las interfaces de entrada y salida de información (puerto infrarrojo, pantalla táctil de alta resolución, bluetooth, tecnología inalámbrica, etc.)

La PDA ejecutará un programa basado en reglas de sistemas expertos con base en conocimiento médico que indique al paciente situaciones de riesgo de acuerdo con las mediciones obtenidas. El proyecto propuesto permitiría a las personas que padecen algunas de las enfermedades antes mencionadas llevar un control de uso en términos del nivel de glucosa en la sangre. En cualquiera de los casos anteriores para prevenir y/o tomar decisiones oportunas sobre su salud.

Sistemas de Medición de la Glucosa

En la década de los setenta se comenzaron a desarrollar métodos de determinación de la glucemia en sangre capilar, entonces era imposible prever la importancia que más tarde alcanzaría por el propio paciente para conseguir un buen control de la diabetes la determinación de la glucemia capilar por el propio paciente para conseguir un buen control de la diabetes. Estos métodos se basan en una reacción enzimática específica para la glucosa que se desarrolla en un soporte sólido (tira reactiva) al aplicar una gota de sangre obtenida por punción en el dedo. La medición de la glucosa en estas tiras se ha realizado hasta hace pocos años por fotometría que detectaba cambios de color producido por unos indicadores. En la actualidad la mayoría de las tiras reactivas llevan incorporados unos electrodos que proporcionan una corriente de electrones proporcional a la cantidad de glucosa oxidada presente en la muestra de sangre (método electroquímico).

La importancia del autocontrol glucémico es hoy en día uno de los aspectos básicos en el seguimiento de la diabetes mellitus y generalmente implica la realización de varias determinaciones de glucemia capilar. Por este motivo, en estos últimos años se están desarrollando técnicas de determinación de glucosa no molestas para el paciente que permitan conocer los niveles de glucemia en cualquier momento y con la frecuencia necesaria. Algunas de estas técnicas están ya en fases muy avanzadas para poder usarse en poco tiempo, mientras que otras están todavía en fases de ensayos pre-clínicos.

Sensores de glucosa subcutáneos

Método: electroquímico acoplado a un radiotransmisor

Fase de estudio: experimental

Descripción del sistema:

Implantación subcutánea de un sistema que dispone de unas membranas que contienen los reactivos enzimáticos, electrodos y baterías y queda protegido de ser degradado mediante una capa bioprotectora. Alrededor del sistema implantado se produce una reacción de cuerpo extraño rica en capilares, necesaria para proporcionar glucosa y oxígeno al sensor. El sensor se acopla a un mecanismo de lectura por radiotransmisión que incluye funciones de alarma.

Problemas en fase de estudio:

1. Electrónicos por la pérdida del cierre casi hermético del sistema debido a un trauma o a la formación de un seroma.
2. Fallo de la capa bioprotectora.
3. Deficiente reacción de cuerpo extraño que no proporciona glucosa u oxígeno al sensor.
4. Frecuencia de calibración del sistema.
5. Tamaño del sistema.

Últimos avances: El sistema funciona a los 7 días de su implantación.

Tiene una duración de 3-5 meses.

Lecturas de glucemia cada 4-10 minutos.

Más información.

GlucoWatch

Método: iontoforesis reversa

Fase de estudio: ensayo clínico

Descripción del sistema:

Es un método no invasivo que extrae la glucosa a través de la piel mediante la aplicación de un potencial eléctrico (método denominado iontoforesis reversa). La muestra extraída se mide con un sensor electroquímico/enzimático. El sistema contiene dos almohadillas de hidrogel que contactan con la piel y un ensamblaje de electrodos en contacto con las almohadillas de hidrogel y con el sistema electrónico (biógrafo). Las almohadillas sirven para contener el reactivo enzimático, depositar la glucosa extraída y establecer contacto entre la piel y los electrodos. La corriente eléctrica que se genera es procesada en el biógrafo que da la medida de la glucosa.

Problemas en fase de estudio:

Interrupción del sistema por cambios bruscos en la temperatura de la piel, o temperaturas muy altas o muy bajas y sudoración excesiva. Produce irritación moderada de la piel que desaparece al retirar el aparato.

Últimos avances:

Lecturas de Glucemia cada 20 minutos y ensayos clínicos con buenos resultados durante el periodo de estudio de tres días.

Espectrofotometría próxima a infrarrojos

Se trata de un sistema de determinación de glucosa no invasivo basado en el análisis del espectro emitido por los componentes de un tejido vascularizado tras su iluminación con energía de amplio espectro emitida por una fuente halógena de tungsteno a través de fibra óptica. El cable de fibra óptica se aplica contra el pulpejo de un dedo. A través de la fibra óptica se recoge la absorción/reflexión de la luz emitida a través de la piel y que está conectado a un espectrofotómetro. Los datos del espectro recogido se analizan por un microcomputador. El espectro que se detecta representa las vibraciones de muchos constituyentes biológicos. El espectro próximo al de infrarrojos comprende longitudes de onda entre 780 y 2.500 nm. La mayoría de las moléculas biológicas, entre ellas, la glucosa, tiene un espectro de absorción en este rango. Cada molécula tiene su propio espectro. El sistema se calibra con valores de referencia utilizando modelos matemáticos.

Problemas en fase de estudio:

Control de la presión del sensor contra la piel precisión y reproducibilidad para niveles normales y bajos de glucemia, y algunos problemas todavía sin aclarar se relacionan con aspectos como color de la piel, grasa corporal, temperatura e hidratación.

Terminología utilizada en espectroscopia de absorción

En la tabla 1 se enumeran los términos y símbolos empleados con mayor frecuencia en espectroscopia de absorción recientemente... se ha hecho un considerable esfuerzo por la *American Society for testing Materials* para crear una nomenclatura uniforme. Los términos y símbolos que se enumeran en las dos primeras columnas de la tabla 1, se basan en estas recomendaciones [4]. La columna tres contiene otros símbolos que podrán encontrar se en la bibliografía más antigua.

Transmitancia

Al hacer pasar un haz de radiación luminosa a través de una capa de solución de cierto grado de concentración y que contiene una especie molecular que posee un coeficiente de absorción ante tal longitud de onda radiante, se observa; que como consecuencia de las interacciones entre los fotones y las partículas absorbentes, la potencia del haz disminuye de P_o a P . La transmitancia T de la solución es la fracción de la radiación incidente transmitida por la solución.

Esto es:

$$T = P/P_o$$

Por lo general, la transmitancia se expresa como porcentaje.

Tabla 1: Símbolos Y Términos Más Importantes Utilizados en Las Medidas De Absorción

Término y Símbolo	Definición	Otros nombres y símbolos
Potencia radiante, P, P_o	Energía de la radiación en ergs incide en el detector, por cm^2 de superficie y por segundo.	Intensidad de la radiación, I, I_o
Absorción, A	$\log P/P_o$	Densidad óptica, D ; extinción, E
Transmitancia, T	P/P_o	Transmisión, T
Trayectoria b de la radiación, en cm.	-	l, d
Absortividad, a	$A/(bc)$	Coeficiente de extinción, k
Absortividad molar, e	$A/(bc)$	Coeficiente de extinción molar

Absorbancia.

La absorbancia de una solución está definida por la ecuación.

$$A = -\log_{10} T = \log P_o/P$$

Obsérvese que a diferencia de la transmitancia, la absorbancia de una solución aumenta a medida que aumenta la atenuación del haz.

1. Absortividad y Absortividad molar

Como se verá a continuación, la absorbancia es directamente proporcional a la trayectoria de la radiación a través de la solución y a la concentración de la especie que produce la absorción. Es decir,

$$A = abc$$

Donde a es una constante de proporcionalidad llamada absorptividad. Resulta evidente que la magnitud de a depende de las unidades utilizadas para b y c . Cuando se expresa la concentración en moles por litro y la trayectoria a través de la celda en centímetros, la absorptividad se denomina absorptividad molar y se representa con el símbolo ϵ . En consecuencia cuando b se expresa en centímetros y c en moles por litro.

$$A = \epsilon bc$$

2. Ley de Lambert - Beer

Esta es la **Ley de Lambert** indica que para una cierta concentración de absorbente, la intensidad de la luz transmitida, que previamente se ha logrado que sea paralela plana y que entre al medio absorbente, formando ángulos rectos con el plano, disminuye logarítmicamente a medida que la longitud del trayecto aumenta en forma aritmética [4].

La relación entre la intensidad y la concentración de la especie absorbente tiene mucho más interés por lo que **Beer** determinó que; al aumentar la concentración del absorbente se produce el mismo efecto que un aumento de proporcional en la longitud del trayecto de absorción de la radiación. De esta forma, la constante de proporcionalidad k la ecuación es a su vez, proporcional a la concentración de soluto absorbente, esto es:

$$k = aC$$

Sí la longitud de trayecto de la muestra se expresa en centímetros y la concentración y la concentración en gramos de absorbente por litro de solución, la constante a , llamada *absorbancia relativa específica* o coeficiente de absorción, tiene por unidades litro $g^{-1} cm^{-1}$

Con frecuencia se desea especificar C en términos de concentraciones molares, manteniendo b en unidades de centímetros, entonces la ecuación se escribe como:

$$\log \frac{P_0}{P} = \epsilon bC$$

(Donde) donde ϵ en las unidades de $L mol^{-1} cm^{-1}$ se llama coeficiente molar o coeficiente molar de absorción. Una gráfica de la absorbancia en función de la concentración será una línea recta que pasa por el origen, tal como se muestra en la figura 1.

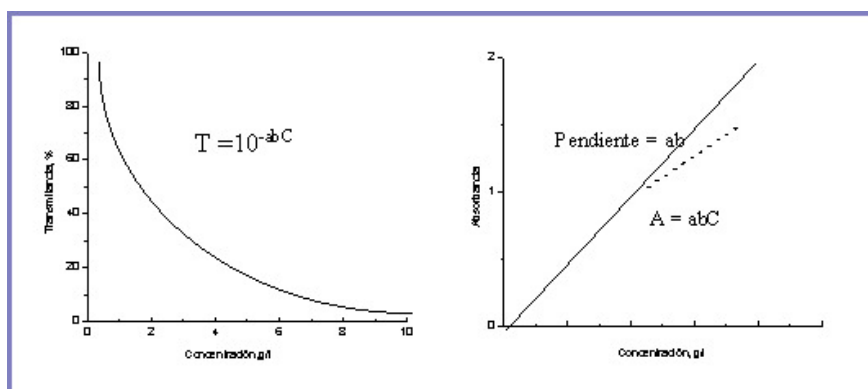


Figura 1: Representación de la ley de Beer.

Las escalas de lectura y de medición de los espectrofotómetros suelen estar calibradas para leer absorbancias y transmitancia. La sensibilidad de un espectrómetro depende de la magnitud de la absorbancia específica y de la absorbancia mínima que puede medirse con el grado de certidumbre requerido.

3. Aproximaciones al modelo para el cálculo de la concentración de la glucosa en tejidos humanos

El método empleado más comúnmente para el cálculo de la concentración de la glucosa se basa en los siguientes pasos (5):

- Medición de la concentración de glucosa en un medio ideal.
- Incremento progresivo de factores para la simulación de las condiciones en tejidos humanos.
- Precisión y exactitud de las mediciones en cada etapa.
- Correlación de los datos obtenidos respecto al modelo matemático de la propagación de la luz en tejidos.
- Finalmente, el sistema de detección y método de medición es aplicado en diferentes partes del cuerpo.

Adicionalmente, la información obtenida de muestras in VIVO son correlacionadas con la información de muestras obtenidas en forma invasiva por métodos químicos. Esta etapa permite identificar el efecto de componentes de ruido, con lo cual se pueden derivar estrategias dirigidas a la minimización de sus efectos.

La ecuación de la propagación de la luz y las aproximaciones de la teoría de difusión describen la trayectoria que los fotones siguen a través de un tejido humano [5]. En esta ecuación se expresa la propagación de la luz basada en las propiedades espectroscópicas de los tejidos, tales como: el coeficiente de absorción μ_a , el coeficiente de dispersión μ_s , el índice de refracción de las células y del fluido intersticial y el factor de anisotropía g (el promedio del ángulo al cual el fotón es disperso). Otro conjunto de propiedades son conocidas como elementos de transporte, tal como el coeficiente de dispersión reducida μ_s' , donde:

$$\mu_s' = \mu_s [1-g]$$

Por su parte el coeficiente de absorción μ_a corresponde con la absorbancia por unidad de longitud de la trayectoria que atraviesa la luz, siendo:

$$\mu_a = 2.303 \in C \text{ cm}^{-1}$$

Donde $\in$ corresponde a la absortividad molar y C es la concentración molar.

El coeficiente μ_s es:

$$\mu_s = \sigma \rho$$

Donde σ es la dispersión en la sección transversal y ρ es la densidad de la partícula (equivale al producto de la absortividad producida por la dispersión y la concentración de centros de dispersión).

De acuerdo con [5] La atenuación de la luz en un tejido se describe por la ecuación de propagación de la luz, que considera al coeficiente de atenuación efectiva μ_{eff} , como sigue:

$$I = I_0 e^{-\mu_{eff} d}$$

Donde:

$$\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu_a + \mu_s')} = \sqrt{3\mu_a[\mu_a + \mu_s(1 - g)]}$$

Conclusiones

En esta etapa del desarrollo del trabajo se ha realizado la investigación bibliográfica y documental que conduzca a la determinación de métodos analíticos y del modelado matemático para el cálculo de la concentración de la glucosa en tejidos humanos por medios espectrofotométricos.

La investigación ha brindado la parametrización y modelado del fenómeno de propagación de la luz en los tejidos humanos y así mismo facilitar el desarrollo de algoritmos de computación para la determinación por software de la concentración de la glucosa.

Este manuscrito, intenta poner de manifiesto que se cuenta con la información bibliográfica adecuada y suficiente para guiar el buen desarrollo del proyecto y que así mismo ha permitido encontrar aproximaciones matemáticas susceptibles de generar programas de cómputo para su uso en un sistema de monitoreo no invasivo de la concentración de glucosa.

Con base en las expresiones matemáticas determinadas hasta el momento en este proceso de investigación se procederá con la elaboración de programas prototipo para la generación de un sistema, mismos que será tema de un segundo artículo.

Referencias

- [1] SJ A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range, and stability of calibration (2000). Updike SJ et al. Diabetes Care 23:208-214
- [2] Correlation of fingerstick blood glucose monitoring measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes". (1999) Garg SK, et al. Diabetes Care 22:1708-1714.
- [3] "Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during hypoglycemia"(1999) Gabriely I, et al. Diabetes Care 22:2026-2032
- [4] J. F. Kelleher, "Pulse oximetry," J. Clin. Monit., vol. 5, pp. 37-62, 1989.
- [5] Omar S. Khalil, "Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements". Clinical chemistry, pp.165-177, 1999.