

# Determinación niveles de glucosa por medio de espectroscopía como método no invasivo

Determination of glucose levels by means of spectroscopy as a non-invasive method

Montserrat Briseño-Castellanos<sup>1a</sup>, Martha Alicia Hernández-Gonzalez<sup>2b</sup>, José Miguel Ramos-Moreno<sup>3c</sup>, Juan Manuel Cisneros-Carrasco<sup>4d</sup>, Jabel Jiménez-Ruvalcaba<sup>3e</sup>

## Resumen

**Introducción:** la diabetes mellitus es uno de los problemas más graves de salud pública que enfrenta México. El factor más preocupante es la falta de control de la misma, lo que incide de manera directa, causando daños severos a la salud y la calidad de vida del paciente y familiares, así como una carga económica al país. El desarrollo de un método no invasivo para la medición de la glucemia proporcionaría a los pacientes una forma sencilla e indolora de monitoreo y, en consecuencia, un mejor control de la diabetes.

**Objetivo:** investigar, desarrollar y validar un sensor no invasivo por medio de la espectroscopía para la estimación del nivel de glucosa en sangre.

**Material y métodos:** se realizó un análisis de estudio transversal analítico de correlación realizado en las instalaciones del laboratorio de la UMAE No 1, Bajío. Se incluyeron pacientes adultos voluntarios que acudieron al laboratorio de dicha unidad para la toma de niveles de glucosa sérica y de manera simultánea se realizó la medición a través de método no invasivo por espectroscopía y, posteriormente, se compararon ambos resultados para demostrar la validez del dispositivo.

**Resultados:** mediante el análisis de la diferencia de medias de Bland-Altman, se identificó que solamente un paciente tuvo un valor extremo, y que el método para medir la glucosa de manera no invasiva sobreestima hasta un 10.2% del valor de glucosa central.

**Conclusión:** comparando dichos resultados con las normas para glucómetros digitales se concluye que nuestro dispositivo es capaz de proporcionar niveles de glucosa certeros.

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is one of the most serious public health problems in Mexico. The most worrying factor is the lack of control of it, which has a direct impact, causing severe damage to the health and quality of life of the patient and its family, as well as an economic burden to the health system. The development of a non-invasive method for measuring blood glucose would provide to patients a simple and painless way of monitoring and consequently better control of diabetes.

**Objective:** To investigate, develop and validate a non-invasive sensor by means of spectroscopy for the estimation of the blood glucose level.

**Material and methods:** An analysis of a cross-sectional analytical correlation study was carried out in the facilities of the laboratory at the UMAE No. 1, Bajío. Voluntary adult patients who attended the laboratory of the UMAE to take serum glucose levels were included, and simultaneously the measurement was carried out through a non-invasive method by spectroscopy and, later, both results were compared to demonstrate the validity of the device.

**Results:** By the Bland-Altman mean difference analysis, it was identified that only one patient had an extreme value, and that the method to measure glucose non-invasively overestimates up to 10.2% of the central glucose value.

**Conclusion:** Comparing these results with the standards for digital glucometers, it is concluded that our device is capable of providing accurate glucose levels.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, División de la Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

<sup>3</sup>Universidad de Guanajuato Campus León, División de Ciencias e Ingenierías. León, Guanajuato, México

<sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Laboratorio Clínico. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0001-6992-6790<sup>a</sup>](#), [0000-0002-6903-2233<sup>b</sup>](#), [0000-0002-7810-4489<sup>c</sup>](#), [0000-0002-0233-0332<sup>d</sup>](#), [0000-0002-3243-6461<sup>e</sup>](#)

**Palabras clave**  
Glucemia  
Análisis Espectral  
Diabetes Mellitus

**Keywords**  
Blood Glucose  
Spectrum Analysis  
Diabetes Mellitus

Fecha de recibido: 20/05/2021

Fecha de aceptado: 02/08/2021



Comunicación con:  
Montserrat Briseño Castellanos



Teléfono:  
(33) 3314605813



Correo electrónico:  
montseabri04@gmail.com

## Introducción

La diabetes mellitus es un grupo de disfunciones fisiológicas caracterizadas por la hiperglucemia resultante directamente de la resistencia a la insulina, de la secreción inadecuada de insulina o de la secreción excesiva de glucagón. En términos generales se puede clasificar en tipo 1 y tipo 2.<sup>1</sup> La diabetes tipo 1 (DT1) es un trastorno autoinmune que conduce a la destrucción de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo 2 (T2D), que es mucho más común, es principalmente un problema de regulación de la glucosa progresivamente deteriorada debido a una combinación de células beta pancreáticas disfuncionales y resistencia a la insulina.<sup>2</sup> Los principales factores impulsores de la epidemia mundial de DM2 incluyen el sobrepeso y la obesidad, el estilo de vida sedentario así como un mayor consumo de dietas poco saludables que contienen altos niveles de carne roja y carne procesada, cereales refinados y bebidas azucaradas.<sup>3</sup>

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud mundial y nacional. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, se estima que en México hay aproximadamente 12 millones de personas que viven con DM, registrándose cerca de 80 mil muertes anuales debidas a complicaciones, colocándola así como la segunda causa de muerte y la primera causa de años de vida saludables perdidos en el año 2011.<sup>4</sup> En 2006, se estimó que el gasto directo derivado de la atención de pacientes diabéticos fue de 717.7 millones de dólares para pacientes ambulatorios y 223.5 millones de dólares para pacientes hospitalizados.<sup>5</sup>

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018), la prevalencia de diabetes en México, en mayores de 20 años y más, fue del 10.3% (11.4% en mujeres y 9.1% en hombres), cifra que representó un incremento del 1.1% con respecto a 2012. Por estado, los que reportaron la mayor proporción de casos fueron Campeche (14%) y Tamaulipas (12.8%), mientras que el estado de Guanajuato reportó el menor número, con un total de 132 casos (0.4%).<sup>6</sup> En relación con la mortalidad en México, el INEGI estimó que para el año 2017, la diabetes constituyó la segunda causa de muerte en el país con el 15.2% ( $n = 106\ 525$ ) del total, únicamente por debajo de las enfermedades cardiovasculares.<sup>6</sup>

El factor más preocupante de la diabetes es la falta de control de la misma, lo que incide de manera directa en el desarrollo de complicaciones mortales y discapacitantes. En la mayoría de los países en Latinoamérica, la diabetes se encuentra entre las cinco primeras causas de mortalidad. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales. Además, la diabetes es la primera causa de

ceguera, insuficiencia renal, amputaciones no debidas a traumas e incapacidad prematura, y se encuentra entre las diez primeras causas de hospitalización y solicitud de atención médica.<sup>7</sup>

Es bien sabido que un adecuado control glucémico evita o retarda la aparición y/o la evolución de dichas complicaciones. Numerosos trabajos han sugerido el beneficio de mantener niveles de hemoglobina glicosilada (A1c) inferiores a 7%, principalmente en los primeros años de la enfermedad y durante el mayor tiempo posible. Lamentablemente solo el 30% de los pacientes con DM tipo 1 mantiene niveles de A1c menores a 7% y no superan el 50% aquellos con DM tipo 2.<sup>8</sup>

A pesar de esto, a nivel internacional el control de las personas con diabetes sigue siendo un reto; incluso en los países desarrollados, en donde el porcentaje de control fluctúa entre el 44% en Italia y el 60% en Inglaterra. En México, el 5.3% de las personas que habían sido diagnosticadas con diabetes por un médico en 2006 tenía un control adecuado de la enfermedad; este porcentaje aumentó a 25.6% en 2012.<sup>7</sup>

El automonitoreo de la glucemia (AMG) constituye un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con diabetes que usan insulina y permite a los pacientes que no reciben insulina evaluar su respuesta al tratamiento y conocer si han alcanzado las metas de control glucémico. Este procedimiento, para ser de utilidad, debe formar parte de un programa integral de automanejo por el paciente que aproveche la inmediatez de la información obtenida con este método para ajustar las medidas terapéuticas y motivarlo a participar activa y responsablemente en el manejo de su enfermedad.<sup>8</sup>

La aparición de los primeros glucómetros en 1970 fue revolucionaria al incorporar el concepto de automonitoreo de la glucemia capilar, y así poder realizar una valoración de glucosa en sangre capilar sin recurrir al laboratorio analítico; sin embargo, dicho método tiene ciertas limitaciones, dado que presenta dificultades para llevar un registro adecuado de los datos, sigue siendo invasivo y no muestra las tendencias de variación de la glucemia a lo largo de todo el día y durante la noche.<sup>9</sup>

En la actualidad contamos con dos tipos de sensores de glucemia, los sistemas de automonitoreo de glucosa en plasma, es decir sistemas puntuales e invasivos, y los sistemas de monitorización continua de glucosa. Dentro de estos últimos hay dos grandes tipos: los invasivos y los no invasivos, ya existen varios sistemas continuos invasivos, sin embargo, no ocurre lo mismo con los no invasivos, que son el reto en la actualidad.

Las técnicas no invasivas, actualmente en estudio, se pueden clasificar en dos grupos: ópticas y transdérmicas, ambas midiendo la cantidad de glucosa existente en el líquido intersticial.<sup>10</sup>

Si bien la principal población beneficiada con estas técnicas sería la de los pacientes diabéticos dada la constante necesidad de mediciones, contar con un dispositivo que no provoca dolor y que es sencillo de utilizar beneficiaría a cualquier persona que necesite una medición de glucemia por cualquier motivo (hipoglucemia, revisión de rutina, etcétera), por lo que el beneficio se extendería a una mayor población.

Por lo tanto, por medio de este estudio se pretende el desarrollo y validación de un sensor no invasivo para la estimación del nivel de glucosa en sangre que sea de bajo costo, uso sencillo y cómodo para el paciente, que permita la monitorización en tiempo real. Obteniendo así una forma sencilla de automonitoreo para el paciente, lo que permitiría la disminución de complicaciones y de carga económica para el sistema de salud.

## Material y métodos

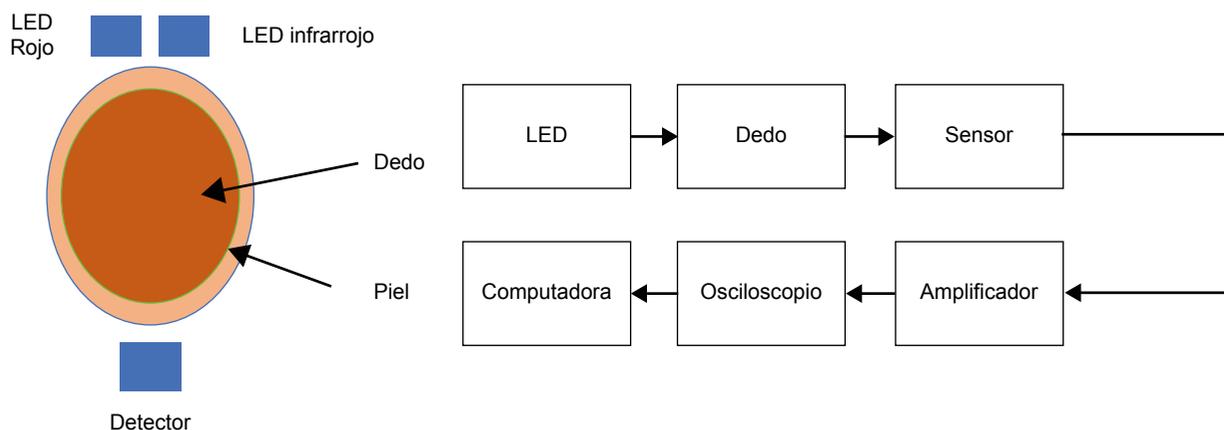
- **Diseño del estudio.** Debido a que el objetivo es presentar los resultados de validación clínica y de calidad técnica del sensor no invasivo, a través de un muestreo por disponibilidad de casos, se realizó un estudio transversal analítico de correlación y una vez aprobado por el Comité de Ética y de Investigación con el número de registro R-2020-1001-002, ingresaron al estudio pacientes adultos, de ambos géneros, que acudieron al laboratorio de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No.1 del Centro Médico Nacional del

Bajo en León, Guanajuato, previa firma de consentimiento informado.

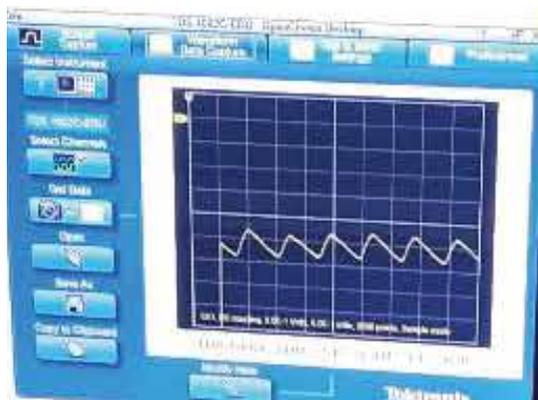
- **Descripción de la espectroscopía no invasiva.** El hardware empleado para esta técnica consistió en un par de diodos emisores de luz (LED, por sus siglas en inglés), uno rojo y otro infrarrojo, colocados sobre la parte posterior del lecho capilar pulsátil del dedo índice del paciente, mientras que en el lado opuesto (la parte inferior) se colocó un fotodiodo (sensor de luz) con la capacidad de medir la transmitancia de la luz roja e infrarroja emitida por los LED, tal y como lo muestra la *figura 1a*.

Asimismo, las señales de voltaje medidas por el detector se dirigieron a una placa base xt-e para ser amplificadas y finalmente ser registradas con la ayuda del osciloscopio, y procesadas por medio de un programa informático creado en Lenguaje C. Tal y como lo muestra el esquema de la *figura 1b*. Se realizó el procedimiento anterior con cada uno de los LED's para la obtención de las curvas correspondientes.

- **Métodos.** Una vez que se le explicó al paciente de manera detallada el proceso, y que se le dio a conocer y aceptó las condiciones establecidas en el consentimiento informado evidenciado con la firma del paciente en dicho documento, se procedió a acomodar al paciente en un sitio seguro, conectar y encender todo el equipo: sensor-interfaz, osciloscopio (marca Tektronik, modelo TDS1002C-EDU) y computadora portátil (con el software OpenChoice® de la marca Tektronik). Se colocó el sensor para la medición en el lecho ungueal del dedo índice. Ya colocado el sensor, se evaluaba en la pantalla del osciloscopio (o de la laptop) la estabilidad de la curva pletismográfica, verificando que esta fuera constante en intensidad y en el ritmo (*figura 2*).



**Figura 1** a) Descripción esquemática, en corte transversal, de la colocación de los LED y el detector con respecto al dedo del paciente. b) Esquema del diseño experimental utilizado para la espectroscopía no invasiva



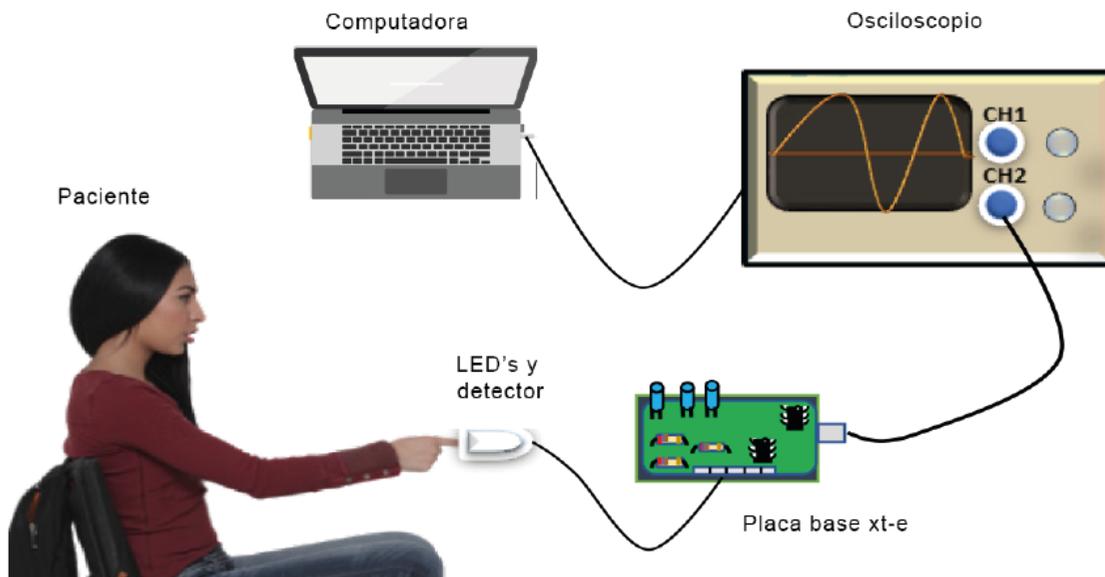
**Figura 2** Ejemplo de la vista en pantalla de una curva pletismográfica registrada por el software del osciloscopio en la computadora portátil

Posteriormente, se guardó una lectura de la curva en formato *.txt* hasta observar tres ciclos cardiacos y se obtuvo el registro de tres ciclos cardiacos para cada uno de los LED. Enseguida, se generó el archivo digital de los resultados de la medición, dicho archivo incluyó los siguientes datos: a) nombre del paciente, b) edad, c) sexo, d) glucosa medida en el laboratorio de la UMAE, e) glucosa obtenida por medio de dispositivo no invasivo y f) patologías asociadas de los pacientes u observaciones, como se observa en el cuadro I

Finalmente se procesaron cada una de las señales por medio de un programa informático desarrollado en lenguaje C y creado por un estudiante de Maestría en Ciencias Aplicadas, el cual nos arrojó, para cada paciente, el promedio de la división entre la amplitud de la señal de voltaje, pico a pico, del LED rojo sobre la del LED infrarrojo. En la figura 3 se observa el esquema de la metodología antes señalada.

**Cuadro I** Registro de pacientes incluidos en el estudio y variables utilizadas

Nombre	Edad (en años)	Sexo	DM	Glucosa central (mg/dL)	Glucosa no invasiva (mg/dL)	Observaciones
CMA	72	Masc	Sí	82	84	Quimioterapia
MGGG	53	Fem	No	76	71	Esclerosis
ABG	45	Masc	No	92	53	Ninguna
GO	30	Masc	No	92	78	Ninguna
CHPSN	21	Fem	No	79	91	Ninguna
HCHVM	50	Masc	No	97	70	Ninguna
LRD	34	Fem	No	77	58	Ninguna
CCME	69	Fem	No	100	58	Ninguna
TBLC	51	Fem	No	72	102	Ninguna
LJM	33	Fem	No	75	126	Embarazo
TMG	68	Fem	No	101	73	Uñas pintadas
RFJ	41	Masc	No	97	76	Ninguna
GGJJ	63	Masc	No	86	77	Leucemia
GGJJ	53	Fem	No	106	76	Cáncer mama radioterapia
VCSE	43	Fem	No	96	69	Ninguna
MLA	76	Masc	No	105	95	Ninguna
RMMC	51	Fem	No	93	82	Ninguna
MRJ	57	Masc	No	92	94	Quimioterapia
MRME	47	Fem	No	82	88	Artritis reumatoide
OGMV	47	Fem	No	91	103	Uñas pintadas
TRA	67	Masc	No	105	62	Hipertensión arterial
ASV	52	Fem	No	82	85	Lupus eritematoso sistémico
MCJ	43	Fem	No	97	77	Ninguna
RSS	35	Fem	No	78	54	Hipertensión arterial, enfermedad renal crónica
VL	44	Fem	No	77	86	Embarazo, uñas pintadas
ZNV	67	Fem	Sí	92	87	Ninguna
RA	36	Fem	No	96	80	Uñas pintadas
VRP	69	Masc	No	89	103	Ninguna
ENE	40	Fem	No	74	104	Lupus eritematoso sistémico



**Figura 3** Esquema de la metodología empleada en este proyecto, en el cual se muestran sus diferentes etapas: 1) Instalación del paciente en un lugar confortable, colocando su dedo índice dentro del armazón de un oxímetro reciclado. 2) Generación y detección de las señales haciendo uso de los LED's y del sensor. 3) Amplificación de las señales a través de la placa base xt-e. 4) Registro de las curvas utilizando el osciloscopio o el programa informático OpenChoice® previamente instalado en la computadora y, finalmente, 5) Procesamiento de las señales de voltaje con la ayuda de un programa escrito en lenguaje C en la computadora

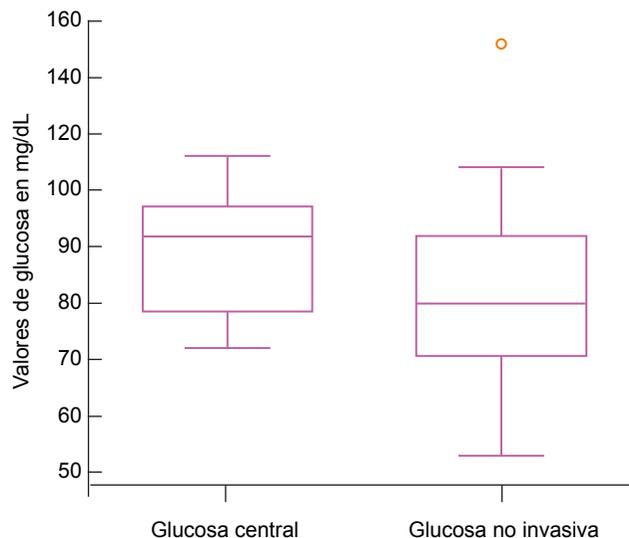
## Resultados

De los pacientes que acudieron al laboratorio, 29 cumplieron con los criterios previamente mencionados y fueron incluidos en el estudio. De dichos pacientes, 10 fueron hombres y 19 mujeres, con rango de edad desde 21 a 76 años ( $50.24 \pm 14.12$ ), como se observa en el cuadro I.

Los resultados de ambas mediciones se expresan en promedio y desviación estándar, dado que conforme al análisis exploratorio de sesgo y curtosis mostraban distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y fueron de  $89 \pm 10.27$  mg/dL para la glucosa sérica y de  $81.44 \pm 19.91$  mg/dL para la glucosa central y no invasiva, respectivamente.

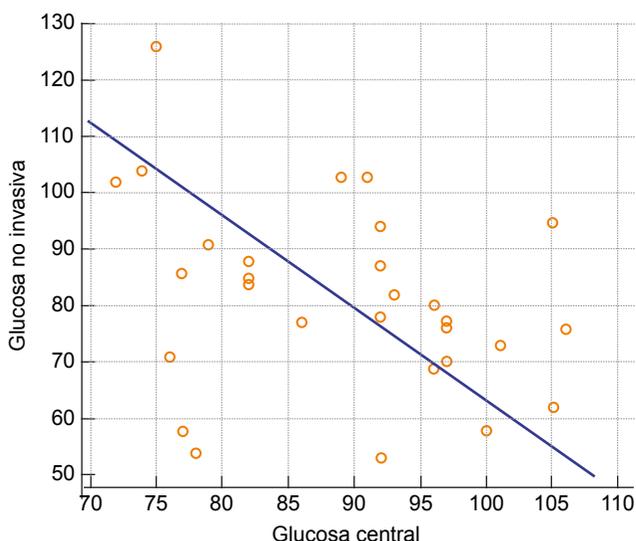
Para identificar si existían diferencias significativas entre el promedio de los valores de glucosa obtenidos por ambos métodos, se realizó el análisis de *t* de Student para muestras independientes, sin que se demostraran diferencias entre los grupos al arrojar un valor de  $p = 0.05$ , lo que pudiera interpretarse como que la medición de la glucosa por ambos métodos es similar (figura 4).

También se realizó el análisis de coeficiente de correlación de Pearson, encontrando un coeficiente *r* de  $-0.334$  (IC95%  $-0.6245$  a  $0.03643$ ), con un valor de  $p = 0.07$ , es decir una asociación no significativa entre ambos métodos y la cual



**Figura 4** Distribución de caja y bigotes de los valores promedio y desviación estándar de la glucosa central y glucosa no invasiva. La prueba de Kolmogorov-Smirnov demostró que la variable glucosa central y la variable glucosa no invasiva, tienen distribución normal según los valores de sesgo y curtosis de cada una de ellas

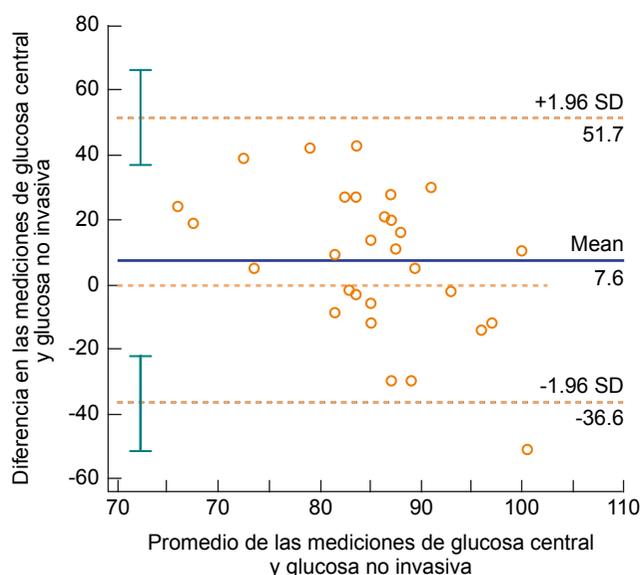
además es negativa (figura 5) Con este valor de coeficiente de correlación de Pearson, se calculó el poder de la prueba en la muestra de 29 pacientes, considerando un nivel de significancia del 5%, el poder de nuestros resultados es del 80%, por lo que descartamos el haber cometido un error tipo II.



**Figura 5** Gráfica de dispersión de puntos del coeficiente de correlación de Pearson entre las mediciones de glucosa central frente a glucosa no invasiva

Finalmente, el análisis de la diferencia de medias de Bland-Altman identifica que solamente un paciente tuvo un valor extremo (es decir por debajo del valor de desviación estándar esperado) y que el método para medir la glucosa de manera no invasiva sobreestima hasta 7.6 mg/dL del valor de glucosa central, es decir un 10.2% (figura 6).

Es decir, por mencionar un ejemplo, si el valor de glucosa por infrarrojo es de 130, al sobreestimar en 10.2% el valor real, se espera que el valor de la glucosa central sea 13.26 mg/dL menos, es decir de 116 mg/dL.



**Figura 6** Gráfica de Bland-Altman de los valores de glucosa central y por método no invasivo

## Discusión

El objetivo de los sistemas de monitorización continua de glucosa es proporcionar una medida continua de la glucemia que sea precisa, fiable y que se obtenga de forma indolora. Las técnicas no invasivas actualmente en estudio se pueden clasificar en dos grupos: ópticas y transdérmicas.

En este estudio se utilizó la espectroscopía del infrarrojo cercano (NIR) la cual se fundamenta en la absorción de la radiación infrarroja por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz infrarroja cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se dé una transición vibracional de la molécula. Cada molécula presenta un espectro infrarrojo característico, todas las moléculas tienen algunas vibraciones que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo. De esta forma, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, podemos obtener información acerca de las moléculas que componen dicha sustancia.<sup>11</sup>

El uso de la espectroscopía para la medición no invasiva de glucosa comprende varios retos, entre ellos, las interferencias causadas por los componentes de la piel, por lo que a lo largo de los años se ha propuesto realizar la medición en diferentes partes del cuerpo.<sup>12</sup> Entre los primeros trabajos se encuentra el realizado y publicado en 1999 por Burmeister, en este estudio concluyeron que debido a la reducida concentración de grasa en la lengua, en esta parte del cuerpo se pueden realizar mediciones con un nivel alto en la relación señal a ruido.<sup>13</sup>

En 1992, en la revista *Clinical Chemistry*, Robinson realiza las primeras pruebas a través del dedo, estas lograron tener un error estándar de predicción tan pequeño como 1.1 mmol/L (~19.82 mg/dL), y sugieren que las mejoras en el método se deben enfocar en reducir las variaciones en la línea base de las medidas que se presenta para cada paciente en los distintos momentos en que fueron tomadas las muestras.<sup>14</sup>

En 1995, en un trabajo realizado por Kay Uwe et al., se obtuvo un 90% de las medidas en el rango clínico haciendo medidas en el dedo y en la cutícula; en otro estudio realizado en 2004 por Araujo Andrade se obtuvo un error cuadrático medio de la predicción (RMSEP) = 16.282 mg/dL, pero con un coeficiente de correlación no demasiado destacable,  $r < 0.744$ .<sup>15</sup>

Posteriormente, en el 2006, Yamakoshi presenta el sistema *Pulse Glucometry*, que aprovecha los cambios en el volumen de la sangre producidos por las pulsaciones car-

diacas para eliminar las interferencias producidas por otros factores que afectan la absorción de la radiación infrarroja cercana. En su investigación se modificó principalmente el método de calibración y de procesamiento de los datos registrados con el espectrofotómetro, logrando que, en sus mejores resultados, un 93.7% de sus predicciones quedaran en la región A, mientras que el restante 6.3% se registraría en la región B del EGA.<sup>16</sup>

En nuestro estudio se optó por utilizar la yema del dedo índice por su accesibilidad, ya que facilitaba la repetitividad del procedimiento y, con base en los estudios mencionados, se obtienen buenos resultados en dicha zona.

### **Factores inherentes a los pacientes que pueden afectar la lectura del sensor**

En nuestro estudio se incluyó a cualquier paciente adulto que aceptara participar, por lo que también fueron incluidos los pacientes con patologías que podían presentar alteraciones a nivel dérmico y vascular, las cuales podían afectar las mediciones de dicho sensor. Entre ellas se encuentran:

#### **Esclerodermia**

Se contó con la participación de un paciente que padecía esclerodermia y que presentó una diferencia de 5 mg/dL (71 mg/dL sérica, 76 mg/dL dispositivo). En este caso la lectura se pudo ver afectada debido a que en dicha enfermedad ocurren distintas lesiones cutáneas dependiendo de la fase en la que se encuentre.

En la primera fase, la edematosa, la piel está tensa y con presencia de un edema difuso e indoloro, por lo que pueden aparecer cambios de coloración.

En la fase indurada el edema es sustituido por un engrosamiento endurecido de la dermis que hace perder los pliegues cutáneos, dificultando la movilidad de los dedos, especialmente la extensión; asimismo, la epidermis se adelgaza, por lo que la piel se torna fina y brillante, desaparece el pelo y la sudoración en las extremidades. Pueden aparecer trastornos –por exceso o por déficit– de la pigmentación, por lo que la piel puede adoptar un aspecto moteado. Los dedos se afilan progresivamente y pueden aparecer úlceras en zonas distales (pulpejo de los dedos) o sobre prominencias óseas.

En la fase más tardía, la atrófica, el engrosamiento dérmico desaparece y vuelven a aparecer los pliegues cutáneos, aunque la epidermis y los anejos cutáneos per-

manecen atróficos. Hay atrofia de las puntas de los dedos, en las uñas y acortamiento de las falanges distales.

Además de estos cambios en las distintas capas de la piel, los pacientes con esclerodermia también padecen alteraciones vasculares. La afectación vascular se inicia como una anomalía funcional, la vasoconstricción, cuyo reflejo es el fenómeno de Raynaud (FR). Este se caracteriza por episodios de palidez y/o cianosis de los dedos, seguidos por una fase de hiperemia con reperfusión de los tejidos, cuya intensidad, duración y frecuencia son variables.

Finalmente, el FR conduce al desarrollo de cambios estructurales vasculares permanentes, consistentes en hiperplasia de la media, proliferación de la íntima y fibrosis de la adventicia, con estenosis de la luz vascular (> 75%) y fenómenos de trombosis *in situ*. El FR y la vasculopatía oclerativa afectan por igual los diferentes órganos y tejidos, siendo responsables de fenómenos de hipoxia tisular, que conducen a muchas de las manifestaciones de la enfermedad.<sup>17</sup>

#### **Artritis reumatoide**

También se identificó a una paciente con AR, si bien en este caso la diferencia fue de solo 6 mg/dL, en estos pacientes podemos encontrar lesiones cutáneas normalmente asociadas a la evolución de este tipo de enfermedad, por ejemplo: los nódulos, los granulomas y la sarcoidosis subcutáneos.<sup>18</sup>

#### **Lupus eritematoso sistémico**

Se contó con dos pacientes con LES, uno de ellos presentó diferencia de 30 mg/dL (74 mg/dL de glucosa sérica y 104 mg/dL con espectroscopía). En esta enfermedad autoinmune, el compromiso de la piel es una de las manifestaciones más frecuentes y es una parte importante de los criterios clasificatorios de la entidad, la afectación es muy heterogénea, con manifestaciones tanto específicas como inespecíficas, tanto localizadas como generalizadas. Las características más comunes incluyen hiperqueratosis, atrofia epidérmica, dermatitis de la interfaz vacuolar (degeneración por licuefacción de la capa basal de la epidermis), infiltrado inflamatorio de células mononucleares superficiales, perivasculares y perifoliculares, así como engrosamiento de la membrana basal e incontinencia pigmentaria.<sup>19</sup>

#### **Embarazo**

Se incluyeron dos pacientes embarazadas de las cuales una tuvo una diferencia de 45 mg/dL (75 mg/dL central y

126 mg/dL dispositivo) y otra de 9 mg/dL (77 mg/dL sérica y 86 mg/dL dispositivo), ambos resultados fueron mayores a los obtenidos por medio del dispositivo no invasivo. En el embarazo ocurren varios cambios fisiológicos que pudieran alterar la medición, entre ellos se encuentran: A) cambios en la piel y membranas mucosas: el incremento del líquido extracelular es característico del embarazo y lleva a desarrollar un edema de pendiente. El edema de piernas y brazos puede aparecer al mismo tiempo. B) cambios vasculares y del gasto cardíaco: el aumento del gasto cardíaco y la ligera bajada de la PA en el embarazo se asocian con una importante disminución de la resistencia vascular sistémica. La resistencia periférica total disminuye al principio del embarazo y sigue bajando durante el segundo y el tercer trimestre, cada vez con menos intensidad a medida que se aproxima el parto. La distensibilidad arterial también sufre ciertos cambios: va aumentando durante el primer trimestre y permanece elevada durante el resto del embarazo, de modo que en un embarazo normal se produce la disminución de la poscarga, tanto de la estática como de la pulsátil.<sup>20</sup>

### Enfermedad renal crónica

Se incluyó un paciente con ERC el cual tuvo una diferencia de 6 mg/dL (82 mg/dL sérica y 88 mg/dL dispositivo). En estos pacientes ocurren varios cambios, entre las alteraciones más frecuentes destacan: la hiperpigmentación, el prurito, la xerosis y la calcifilaxis. A) xerosis: se observa en las extremidades, sobre las superficies extensoras de los antebrazos, las piernas y los muslos, pueden presentarse en el 50-85% de los pacientes. Las alteraciones de la piel relacionadas con la pigmentación de esta aparecen sobre todo en HD. Se produce una hiperpigmentación sobre todo de zonas fotoexpuestas y distales como son: las palmas, las plantas y la mucosa oral. B) calcifilaxis: también conocida como arteriopatía urémica calcificada, se produce como consecuencia de la calcificación de pequeños vasos en la dermis y grasa subcutáneas, lo que da lugar a isquemia cutánea, infarto de tejido y necrosis. C) hiperpigmentación: el mecanismo de la hiperpigmentación en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal implica estrés oxidativo y formación de sustancias precursoras de melanina (por ejemplo: lipocromos, pigmentos urocromicos y hormona estimulante de melanocitos). D) las uñas pueden verse afectadas: la alteración ungueal más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal son las uñas *mitad* y *mitad* o uñas de Lindsay, que afectan, según diferentes informes en la bibliografía, del 13 al 50% de los pacientes con uremia, sin haber correlación con la severidad de la misma. Se distinguen por coloración blanquecina proximal y eritematosa distal y son características en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, pues afectan, incluso, al 30% de estos. Otras alteraciones ungueales reportadas

en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal con diálisis son: las líneas de Beau, uñas frágiles, ausencia de lúnula, onicólisis, uñas en vidrio de reloj, líneas transversales, hemorragias en astilla y uñas en pinza.<sup>21</sup>

### Quimioterapia

Dos pacientes se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia, los cuales tuvieron diferencias de 30 y 2 mg/dL, respectivamente. Se sabe que la quimioterapia causa daños a nivel de la piel, entre ellos: A) eritema acral inducido por quimioterapia: se inicia con la aparición de disestesias en las palmas y las plantas, en las que después aparecen pequeñas placas eritematosas. Suelen localizarse en la cara lateral externa de los dedos y las eminencias tenar e hipotecar de las manos, pero pueden progresar hasta afectar a toda la superficie. B) hiperpigmentación: es un efecto secundario común que puede producirse por un elevado número de quimioterápicos y afectar a la piel, las mucosas, las uñas y el cabello. Según los fármacos implicados, se han descrito varias formas de presentación. Un ejemplo es la bleomicina, que puede ocasionar una hiperpigmentación difusa, pero el patrón más frecuente y característico es una hiperpigmentación lineal de aspecto flagelado, que marca las zonas donde se habían producido pequeños traumatismos, como el roce de la ropa, aunque también puede dar hiperpigmentación difusa. Otros fármacos como el busulfán y la ciclofosfamida se asocian a hiperpigmentaciones más difusas. El docetaxel se ha asociado a una hiperpigmentación de la piel supravenosa tras la infusión intravenosa. En algunos casos se puede observar hiperpigmentación en las uñas y las mucosas. C) onicopatías: las uñas son una parte del organismo especialmente vulnerable a la quimioterapia. Por un lado, se depositan en la matriz ungueal a través del flujo sanguíneo y se incorporan a través del lecho ungueal durante el crecimiento desde la lúnula hasta el inicio del margen libre. Las principales alteraciones encontradas son: adelgazamiento, líneas de Beau, onicólisis y hemorragia subungueal.<sup>22</sup>

### Diabetes mellitus

Se incluyeron únicamente dos pacientes con DM2, los cuales tuvieron cambios de 2 mg/dL (82 mg/dL sérica y 84 mg/dL dispositivo) y de 5 mg/dL. En la DM2 las anomalías metabólicas subyacentes en la DM aumentan la inflamación vascular, la disfunción endotelial, la vasoconstricción, la activación plaquetaria y el riesgo trombótico. La hiperglucemia diabética induce un desequilibrio entre la biodisponibilidad del óxido nítrico y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que da lugar a un deterioro de la salud vascular. La disfunción endotelial en la diabetes también es

el resultado de una mayor síntesis de vasoconstrictores y prostanoides. Mayor vasoconstricción: el aumento de la actividad de la proteína quinasa C (PKC) también conduce a una mayor producción de endotelina-1 (ET-1), lo que conduce a una mayor vasoconstricción y agregación plaquetaria.<sup>23</sup>

### Hipertensión arterial sistémica

Dos participantes padecían hipertensión arterial, los cuales tuvieron diferencias de 40 y 28 mg/dL. Son muchos los factores fisiopatológicos que han sido considerados en la hipertensión, en este caso la que más nos importa es la resistencia vascular periférica, la cual está característicamente elevada en la hipertensión arterial, debido a alteraciones estructurales y funcionales en las pequeñas arterias. La remodelación de estos vasos contribuye al desarrollo de la hipertensión y su asociado daño en los órganos blanco. La resistencia periférica se incrementa a nivel precapilar, incluyendo las arteriolas. La elevada resistencia periférica en los pacientes hipertensos está relacionada con una disminución en el número de vasos y disminución de su luz, sin incrementar el grosor de la pared.<sup>24</sup>

### Existen otros factores presentes que pudieran afectar las lecturas:

Esmalte de uñas. Presente en cuatro pacientes en quienes se observaron alteraciones de 28 mg/dL, 12 mg/dL y 16 mg/dL, se ha registrado en estudios previos que, incluso no presentando un patrón pulsátil, puede producir interferencias en la lectura. Coté *et al.* han comprobado que algunos de estos esmaltes pueden interferir con el funcionamiento del pulsioxímetro, dando lugar a lecturas falsamente bajas; asimismo, encontraron que los esmaltes azules, verdes y negros producen esta interferencia con intensidad decreciente, siendo los colores rojos los que no afectan a la lectura.<sup>25</sup>

Hiperpigmentación. Si bien en nuestra base de datos no realizamos el registro del tipo de piel de los pacientes, hay estudios que demuestran que la piel oscura afecta significativamente las determinaciones del oxímetro. En un estudio de Ries *et al.*, realizado con 187 pacientes agrupados en función del color de su piel, se observaron problemas técnicos significativos en los pacientes de color oscuro asociado a una dificultad para obtener lecturas, debidos a una pobre penetración de la señal en el tejido, entre un 18 a 15%. Si bien en nuestro estudio no se trataba de medir la saturación de oxígeno sino el nivel de glucosa, el funcionamiento de ambos aparatos es bastante similar.<sup>26</sup>

Perfusión tisular. En ocasiones se mostraban niveles de señal bajas que no permitieron la determinación de los

niveles de glucosa. Según estudios previos, los factores que modifican la naturaleza pulsátil de la corriente sanguínea por las arteriolas, como la presión de riego sanguíneo y vasoconstricción, pueden modificar la señal. En el caso de los oxímetros son fiables incluso en dedos que tienen presión arterial de 30 mmHg en presencia de vasodilatación y el umbral se eleva a 60 mmHg en vasoconstricción. La depleción del 5% del volumen sanguíneo se acompaña de pérdida de pulsos periféricos y puede ser un índice más sensible del estado volumétrico que la misma frecuencia cardíaca o la presión arterial. Las manifestaciones más sutiles de pérdida de presión son registradas en el pulso y es la oximetría la que depende precisamente de la intensidad de un pulso; si no se registra la suficiente presión en la arteria distal del dedo, las condiciones de monitoreo de la oximetría de pulso cambian, esto significa que la señal que registra el oxímetro de pulso estará disminuida debido a que la perfusión no es la adecuada.<sup>27</sup>

Además de estos datos existen otros factores que deben ser considerados para realizar ajustes, ya sea a la potencia de la radiación emitida, a las longitudes de onda utilizadas, o a los elementos ópticos utilizados, etcétera, para así disminuir las interferencias como son: la temperatura ambiente, las condiciones lumínicas del laboratorio y tomar en cuenta los componentes del organismo con propiedades ópticas similares a las de la glucosa.

### Eficacia del dispositivo

A pesar de los factores previamente mencionados en nuestro estudio, solamente un paciente tuvo un valor por debajo del valor de desviación estándar esperado, y que el dispositivo sobreestima hasta 7.6 mg/dL del valor de glucosa central, es decir un 10.2%. Si comparamos estos resultados con los glucómetros digitales, los cuales hasta el momento son el método más utilizado para la monitorización continua de niveles de glucosa, la ISO 15197:2015 estipula que al menos el 95% de los resultados de la medición deben encontrarse dentro de  $\pm 15$  mg/dL del valor de las concentraciones de glucosa en sangre (GS)  $< 100$  mg/dL y dentro de  $\pm 15\%$  de las concentraciones de GS  $\geq 100$  mg/dL.<sup>28</sup> Por lo que nuestro dispositivo cumple con dichas especificaciones, convirtiéndolo en una opción viable para la medición de la glucosa.

### Limitaciones

Existen ciertas limitaciones en el estudio que pueden dar pauta a investigaciones posteriores y adecuaciones a realizar en el dispositivo para mejorar su eficacia, entre ellas se encuentran:

- No se realizó el registro de los diferentes fototipos de piel de los pacientes, lo cual, como se observó en estudios previos, puede dar lugar a alteraciones al momento de la lectura.
- El dispositivo no proporciona un resultado de manera inmediata, sino que se deben procesar los datos.
- Asimismo, requiere de personal capacitado al momento de realizar la captura y procesamiento de los datos.
- Se incluyó en el estudio a pacientes sanos y pacientes con diferentes patologías las cuales pudieran afectar las mediciones.
- Tamaño de la muestra. Debido a la pandemia ocasionada por el COVID-19, la toma de muestras se vio afectada y fuimos forzados a detener las mediciones antes de lo previsto, por lo que únicamente se incluyeron 29 pacientes. Si bien el poder estadístico calculado es del 80%, es necesario realizar protocolos con mayor número de participantes para evaluar la validez clínica del prototipo.
- Únicamente se contó con dos pacientes que padecían diabetes mellitus tipo 2, y ya que el principal objetivo de la creación del dispositivo es la medición no invasiva de la glucosa sérica, esta población sería la principal beneficiada, por lo que valdría la pena realizar otro protocolo incluyendo únicamente a pacientes con dicha patología.
- Todos los pacientes presentaban niveles de glucosa dentro de los parámetros normales, por lo que es necesario

hacer estudios posteriores con pacientes con hiper o hipoglucemia para valorar la validez en este tipo de situaciones.

## Conclusiones

El principal objetivo del estudio fue el desarrollo de un sensor no invasivo por medio de la espectroscopía para la estimación del nivel de glucosa en sangre, el cual, al comparar los resultados obtenidos con los niveles séricos de glucosa y al analizar las especificaciones que estimula la ISOS, se pudo constatar que proporciona datos certeros.

Si bien aún existen mejoras que se deben realizar, entre ellas una muestra mayor, la inclusión de un mayor número de pacientes con diabetes mellitus y registrar los diferentes fototipos de los pacientes para comprobar si realmente este prototipo presenta diferencias entre ellas, este trabajo comprueba que la espectroscopía es un método adecuado para la monitorización no invasiva y que si se continua la investigación para la optimización del dispositivo podremos obtener un método confiable, no invasivo y sencillo de utilizar, lo cual a largo plazo facilitaría la monitorización continua de los pacientes, logrando un mejor control y, por lo tanto, una disminución de las complicaciones.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Harreiter, J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). Wiener Klinische Wochenschrift. 2019;131(Suppl 1):6-15. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4
2. Blair M. Diabetes Mellitus Review. Urologic nursing. 2016;36(1):27-36.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Etiología y epidemiología global de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Nature Reviews Endocrinology. 2017;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Características de las defunciones registradas en México durante 2017. México: INEGI; 2018.
5. Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah-Levy T, Avila MA, Gaona B, et al. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: A probabilistic survey. Salud Publica Mex. 2010;52(suppl 1):S19-26. https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000700005
6. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Ciudad de México: INSP; 2018. Disponible en: [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion).
7. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, López-Olmedo N, De la Cruz-Góngora V, et al. Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: results from Ensanut 2016. Salud Publica Mex. 2020; 62:50-59. https://doi.org/10.21149/10752.
8. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019.
9. Calabuig Alborch JR. Diabetes y salud pública. Cribado, prevención, organización de cuidados y problemas sociales. Protocolos diabetes mellitus tipo 2. Madrid, España: Sociedad Española de Medicina Interna; 2016.
10. Litwak L, Carreño N, Carnero R, Dain A, Grosembacher L, Musso C, et al. Monitoreo continuo de glucosa. Utilidad e indicaciones. Medicina. 2019;79:44-52.
11. Rodríguez-Palomo I. Mejora del diseño de un prototipo de sensor no invasivo para la medida de glucosa en sangre. Trabajo de grado profesional Ingeniería Aeronáutica. Sevilla: Escuela Técnica Superior de Ingeniería Universidad

- de Sevilla. Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática. 2016
12. Nakamoto K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds. Handbook of vibrational spectroscopy; 2006.
  13. Burmeister JJ, Arnold MA, Small GW. "Non invasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues". *Diabetes Technology Therapeutics*. 2000;2(1):5-16.
  14. Robinson MR, Eaton RP, Haaland DM, Koepp GW, Thomas EV, Stallard BR, Robinson PL. "Non invasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation". *Clinical Chemistry*. 1992;38(9):1618-1622.
  15. Maruo K, Tsurugi M, Tamura M, Ozaki Y. In vivo non invasive measurement of blood glucose by near-infrared diffuse-reflectance spectroscopy. *Applied Spectroscopy*. 2003;57(10):1236-1244.
  16. Páez-Roa AA. Medición no invasiva del nivel de glucosa en la sangre usando espectroscopia con infrarrojo cercano. Estado del arte. *Revista UIS Ingenierías*. 2012;11(1):21-33.
  17. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol*. 1992;166(3):255-263.
  18. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid Arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):191-209.
  19. Lee HJ, Sinha AA. El lupus eritematoso cutáneo: la comprensión de las características clínicas, la base genética y la patobiología de la enfermedad guía las estrategias terapéuticas. *Autoimmunity*. 2006;39(6):433-44.
  20. Hall ME. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Card*. 2011;64(11):1045-1050.
  21. Fernández-Sánchez M. Dermatitis en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55(6):352-358.
  22. Fuente-Gonzalez MJ, Leal-Canosa L, Ribera-Pibernat M. Cutaneous adverse effects of antineoplastic drugs (I): chemotherapy and hormonotherapy. *Piel*. 2009;24(7):368-379.
  23. Hink U, Li H, Mollnau H y col. Mecanismos subyacentes a la disfunción endotelial en la diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88: E14.
  24. Mulvany MJ, Alkjaer C. Small artery structure in hypertension: dual process of remodeling and growth. *Hypertension*. 1993;21:391-7.
  25. González A, Gómez-Arnau J, Pensad A. Limitación en la utilización clínica de la pulsioximetría. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 1992;39:100-6.
  26. Ries A, Prewitt L, Johnson J. Skin color and ear oximetry. *Chest*. 1989;96:287-90.
  27. Rojas-Perez M. Factores que afectan la oximetría de pulso. *Rev Mex Anest*. 2006;29(Supl. 1):S193-S198.
  28. International Organization for standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: ISO; 2015.
- 
- Cómo citar este artículo:** Briseño-Castellanos M, Hernández-González MA, Ramos-Moreno JM, Cisneros-Carrasco JM, Jiménez-Ruvalcaba J. Determinación niveles de glucosa por medio de espectroscopía como método no invasivo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(6):517-27.