



**CENTRO DE INVESTIGACIONES EN ÓPTICA, A.C.**

**“BIOSENSOR ÓPTICO NO INVASIVO  
PARA EL MONITOREO DE LA  
CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA  
EN SANGRE HUMANA, *IN-VIVO* E *IN-SITU*”**

*TESIS*

*Que para obtener el grado de*

**“MAESTRO EN CIENCIAS, ÓPTICA”**

*Presenta*

**LUIS ADÁN MARTÍNEZ JIMÉNEZ  
INGENIERO EN BIÓNICA**

*Asesor*

**DR. JOSÉ LUIS MALDONADO RIVERA  
DOCTOR EN CIENCIAS, FÍSICA**

*Coasesor*

**DR. ALBERTO RAMÍREZ TREVIÑO  
DOCTOR EN CIENCIAS, BIOELECTRÓNICA**

*León, Gto.*

*Agosto de 2007*



**CENTRO DE INVESTIGACIONES EN ÓPTICA, A.C.**

**“BIOSENSOR ÓPTICO NO INVASIVO  
PARA EL MONITOREO DE LA  
CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA  
EN SANGRE HUMANA, *IN-VIVO* E *IN-SITU*”**

***TESIS***

*Que para obtener el grado de*

**“MAESTRO EN CIENCIAS, ÓPTICA”**

*Presenta*

**LUIS ADÁN MARTÍNEZ JIMÉNEZ  
INGENIERO EN BIÓNICA**

---

**JOSÉ LUIS MALDONADO RIVERA  
DOCTOR EN CIENCIAS, FÍSICA  
*Asesor***

---

**ALBERTO RAMÍREZ TREVIÑO  
DOCTOR EN CIENCIAS, BIOELECTRÓNICA  
*Coasesor***

---

**JUAN LUIS PICHARDO MOLINA  
DOCTOR EN CIENCIAS, FÍSICA  
*Evaluador***

*León, Gto.*

*Agosto de 2007*



---

## AGRADECIMIENTOS

Al pueblo de México que por medio de su trabajo, organismos como el [Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología](#) en México, [CONACYT](#), subsiste y realiza sus funciones. Gracias por el apoyo recibido estos dos años, en la realización de mis estudios de postgrado.

Al [Centro de Investigaciones en Óptica A.C.](#), [CIO](#); por brindarme tantas oportunidades que día a día me ayudan a formarme mejor como “Ser Humano”. En particular al Dr. José Luis Maldonado Rivera, quien fungió como mi asesor, gracias por brindarme tan enormes oportunidades que impulsaron mi desarrollo humano y profesional.

Este proyecto de investigación no se habría podido preparar sin la generosa participación de personas y organizaciones como la [Cruz Roja Mexicana](#) en Polanco Distrito Federal, resaltando la labor del Médico Especialista en Atención al Paciente de Estado Crítico Jesús Martínez Martínez, mi papá. Del [Instituto Mexicano del Seguro Social](#), [IMSS TI](#), en el área de Fisiología y Patología; así como del hospital regional del [Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado](#), [ISSSTE](#), en el área de Hematología; ambos del municipio de León en el estado de Guanajuato. Respectivamente a los Médicos Especialistas Pedro Méndez Sashida y Gustavo Reyes Brena, facultados de las áreas clínicas, a quienes expreso mis sinceros agradecimientos por la gran colaboración en la solución de detalles biomédicos. Así como al Dr. Alberto Ramírez Treviño por la ayuda recibida en todo momento de forma incondicional.

Quiero extender un especial reconocimiento al personal Técnico Luis Martínez Escobedo y José Luis Flores Arias, al Ingeniero Octavio Arturo Pompa Carrera y al Maestro en Ciencias Ricardo Valdivia Hernández; de los Departamentos: Ingeniería Optomecánica, Taller Mecánico e Instrumentación del [CIO](#), por auxiliarme en el terminado de elementos ópticos y piezas mecánicas empleadas para el desarrollo experimental de esta tesis. Así como al Dr. Cuauhtemoc Araujo Andrade, quien facilito el uso de equipo para la elaboración de mediciones ópticas.

---

---

---

## DEDICATORIA

A mis Papás

Porque gracias a su cariño, amor, guía y apoyo he alcanzado muchos logros que tiene la vida. Gracias por darme el mejor de los regalos, la vida misma... Hemos pasado por muchos aprietos, confusiones y problemas, pero como siempre seguiremos unidos por todas las cosas hermosas que seguiremos disfrutando toda la vida. ¡Los quiero y siempre los voy a querer!

A mis hermanos

Porque son de esa clase de personas que todo lo comprenden y dan lo mejor de si mismos sin esperar nada a cambio. Por compartir conmigo todos esos ratos de ocio, esfuerzos, logros e ideales. Les doy todo mi cariño, admiración y respeto. Por lo que ha sido y será... Gracias !!!

A la familia Martínez del Campo Castro

Por toda la confianza, cariño y amistad que tenemos. Por tantos detalles que han compartido conmigo. ¡Y porque aún faltan, muchos más!

ru0m4 n0m ´4

0dn4uc 3m118u5 0r7n3ucn3 4d4c n3, 541d 50l 50d07 54zn4r3p53 r4jub1d 53845 9x  
d d4d1c113f r0y4m 4l 3u9 r3b45 50j0 50l r4r3c 0l05 n0c y 4d4r1m 4l n0c 0c07 37  
3m14'7 3j ! ... 17 4 07nuj 07r4pm0c 4l 4d1v 1m

Lo logramos, otra vez !!!



PODEMOS PERDONAR A UN HOMBRE EL HABER HECHO UNA COSA ÚTIL EN TANTO QUE NO LA  
ADMITE. LA ÚNICA DISCULPA DE HABER HECHO UNA COSA INÚTIL ES ADMIRARLA INTENSAMENTE.

TODO ARTE ES COMPLETAMENTE INÚTIL...

OSCAR WILDE

## ÍNDICE

CARÁTULA	iii
AGRADECIMIENTOS	v
DEDICATORIA	vii
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	xiii
ABREVIATURAS	xvii
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
<b>SECCIÓN 1. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>11</b>
<b>1.1 ANÁLISIS CLÍNICOS Y TERAPIA</b>	<b>12</b>
<b>1.2 TIPOS DE MONITOREO PARA LOS NIVELES DE GLUCEMIA</b>	<b>12</b>
<b>1.2.1 MONITOREO INVASIVO</b>	<b>12</b>
<b>1.2.2 MONITOREO NO INVASIVO</b>	<b>13</b>
<b>1.3 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN BASADAS EN LA ÓPTICA PARA EL MONITOREO NO INVASIVO</b>	<b>14</b>
<b>1.3.1 ESPECTROSCOPIA POR INFRARROJO CERCANO, NIR</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2 ESPECTROSCOPIA POR INFRARROJO MEDIO, MIR</b>	<b>16</b>
<b>1.3.3 ESPECTROSCOPIA RAMAN</b>	<b>16</b>
<b>1.3.4 ESPECTROSCOPIA FOTOACÚSTICA</b>	<b>16</b>
<b>1.3.5 CAMBIOS EN LA DISPERSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>1.3.6 CAMBIOS DE POLARIZACIÓN</b>	<b>17</b>



---

<b>SECCIÓN 2. BIOSENSORES</b>	19
2.1 CARACTERÍSTICAS DE UN BIOSENSOR	20
2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BIOSENSORES	20
2.3 TIPO DE INTERACCIÓN, POR BIOAFINIDAD	21
2.4 SISTEMA DE TRANSDUCCIÓN, ÓPTICO	21
<b>SECCIÓN 3. ESPECTROFOTOMETRÍA</b>	23
3.1 ESPECTROFOTÓMETRO	23
3.2 ESPECTROFOTOMETRÍA, BASES DE CUANTIFICACIÓN, LEY DE BEER-LAMBERT-BOUGUER	25
3.3 CALIBRACIÓN	26
<b>SECCIÓN 4. PROGRAMACIÓN DINÁMICA</b>	27
4.1 FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS ELEMENTALES	28
4.1.1 RELACIÓN DE ORDEN	28
4.1.2 RELACIONES DE EQUIVALENCIA	28
4.1.3 RELACIONES DE COMPATIBILIDAD	28
4.2 CLASIFICACIÓN POR FORMA DE LOS MÁXIMOS LOCALES	29
4.3 PROGRAMACIÓN DINÁMICA	29
4.3.1 MATRIZ DE DISTANCIAS	30
4.3.2 MATRIZ DE COÛTS ACUMULADOS	30
4.4 CLASIFICACIÓN POR FORMA UTILIZANDO DP	30
4.5 FACTOR DE CORRECCIÓN PARA C Y S	31
<b>SECCIÓN 5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL</b>	33
5.1 REDES NEURONALES EN LA CLASIFICACIÓN DE PATRONES	34
5.2 RED NEURONAL ARTIFICIAL, PERSPECTIVA MATEMÁTICA	35
5.3 RED NEURONAL ARTIFICIAL MULTIPATRÓN, ASPECTO FUNCIONAL DE DISEÑO	35
5.4 RED NEURONAL ARTIFICIAL MULTIPATRÓN, EJECUCIÓN	36
5.4.1 PROCESADO ASCENDENTE EN UN BLOQUE MONOPATRÓN.	36
5.4.2 PROCESO COMPETITIVO EN LA CAPA GLOBAL $\gamma$	37
5.4.3 PROCESADO DESCENDENTE DEL BLOQUE MONOPATRÓN	38
5.4.4 SISTEMA DE ORIENTACIÓN	38
5.4.5 INICIALIZACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL COÛT EN LOS DIFERENTES CANALES	39

---

<b>SECCIÓN 6. RESULTADOS</b>	43
<b>6.1 PROPUESTA DE BIOSENSOR</b>	43
<b>6.2 METODOLOGÍA</b>	43
<b>6.2.1 ESQUEMA</b>	44
<b>6.2.2 FUENTE DE LUZ</b>	44
<b>6.2.3 TEJIDO BIOLÓGICO</b>	45
<b>6.2.3.1 <math>\alpha</math> - D - GLUCOSA</b>	46
<b>6.2.3.2 OBTENCIÓN DE MUESTRAS</b>	48
<b>6.2.4 MODELO BIOFÍSICO DE LA GLUCOSA EN SANGRE</b>	51
<b>6.2.4 ESPECTROFOTÓMETRO</b>	53
<b>6.2.5 PROGRAMACIÓN DINÁMICA</b>	56
<b>6.2.6 INTELIGENCIA ARTIFICIAL</b>	60
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	65
<b>GLOSARIO</b>	67
<b>ANEXO 0. DIABETES</b>	73
<b>ANEXO 1. CÍRCULO DE ROWLAND</b>	85
<b>ANEXO 2. MODELO DE CONTROL</b>	89
<b>ANEXO 3. PROGRAMACIÓN DINÁMICA</b>	93
<b>ANEXO 4. INTELIGENCIA ARTIFICIAL</b>	97
<b>ANEXO 5. NIR</b>	103
<b>ANEXO 6. FOTOGRAFÍAS DEL PROTOTIPO</b>	105
<b>REFERENCIAS</b>	107



## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1.01 Sistema CGMS de Minimed.	13
Figura 1.02 Sistema Gluowatch de Cygnus.	13
Figura 1.3 Proceso de Iontoforesis, $g$ = Moléculas de Glucosa, $\ominus$ = Iones Negativos, $\oplus$ = Iones Positivos.	14
Figura 3.1 Elementos del OceanOptics B4000.	24
Figura 3.2 Diagrama de la Transmitancia de un haz de luz atravesando una celda de tamaño $l$ .	25
Figura 4.1 Conversión en mapa de la comparación de dos vectores.	29
Figura 5.1 Estructura general de una Neurona Artificial.	35
Figura 5.2 Esquema de RNAM.	35
Figura 5.03 Esquema de la RNAM.	36
Figura 5.4 Conexiones de una unidad de la capa $\alpha$ .	37
Figura 5.5 Propagación ascendente en un bloque. Sólo se han dibujado las conexiones correspondientes a la neurona $k$ de $\beta$ en el bloque $i$ .	37
Figura 5.6 Conexiones de una unidad de capa $\gamma$	38
Figura 5.7 Programación descendente a la salida de $\beta$	38
Figura 6.1 Esquema a bloques del Biosensor de Glucosa.	44
Figura 6.2 Espectros de emisión de fuentes luminosas: LEDs de colores y lámpara de Tungsteno. Curvas obtenidas de un espectrómetro OceanOptics B4000.de colores y lámpara de Tungsteno. Curvas obtenidas del OceanOptics B4000.	45
Figura 6.3 Interacción luminosa con el dedo a diferentes colores. El color azul es casi Absorbido, mientras que el rojo muestra una mayor Transmitancia.	46
Figura 6.4a Cetosas, caso lineal	47
Figura 6.4b Aldosas, caso lineal.	47
Figura 6.4c Proyecciones Haworth de $\alpha$ - D - Glucosa y derivados $\alpha$ - D - Glucopiranosas y $\beta$ - D - Glucosa.	47

---

Figura 6.6 Gráfica de Absorción de $\alpha$ – D – Glucosa en dilución de 50 mg/dL en agua tridestilada. Se aprecian los picos de Absorción en 960 nm y 1050 nm. Espectrofotómetro PerkinElmer Lambda900.	47
Figura 6.7a Absorción de varias concentraciones de Fructosa en agua tridestilada. OceanOptics NIR256.	48
Figura 6.7b Rango espectral de 900 a 1050 de la Figura 6.7a. Las Concentraciones son las mismas.	48
Figura 6.8 Obtención de muestras de Laboratorio.	49
Figura 6.9 Absorción en muestras de plasma sanguíneo a varias concentraciones de $\alpha$ – D – Glucosa.	49
Figura 6.10 Absorción en muestras de Aminoácidos.	50
Figura 6.11 Pruebas de Espectroscopia de Absorción del Plasma Sanguíneo de varias personas.	50
Figura 6.12 Prueba de Tolerancia a la Glucosa. <b>A</b> Curva Normal. <b>B</b> Tolerancia a la Glucosa Perjudicial. <b>C</b> Myxoedema. <b>D</b> Diabetes Mellitus. <b>E</b> Hipertiroidismo.	51
Figura 6.13 Simulación del modelo de la Ecuación 6.1	52
Figura 6.14 Geometría del Círculo de Rowland. C, centro del círculo de la rejilla. P <sub>0</sub> , entrada del slit. R, radio del círculo de la rejilla. P', salida del haz monocromático.	53
Figura 6.15 Esquema de un Espectrómetro en arreglo de Círculo de Rowland.	53
Figura 6.16 Imagen obtenida directamente del Espectrómetro elaborado para el desarrollo experimental de la tesis, el sistema físicamente captura la imagen.	54
Figura 6.17 Curva obtenida a partir del pre-tratamiento digital de la imagen captada.	55
Figura 6.18 MOPO, prototipo de espectrofotómetro y Laptop Toshiba P25. Calibración en lambda.	55
Figura 6.19 Re-escalamiento de valores de la señal captada por el sistema.	56
Figura 6.20 Respuesta del OceanOptics B4000 evaluando la luz transmitida por el dedo con la misma iluminación reportada en las pruebas efectuadas con el prototipo diseñado para esta tesis.	55
Figura 6.21 Curvas de Transmitancia de jamón a distintos espesores.	57
Figura 6.22 Distribución de las métricas C, Cr, S y Sr de PD en las celdas de la Tabla 6.2	58
Figura 6.23 Absorbancia de plasma sanguíneo con distintas concentraciones de Glucosa.	58

---

---

Figura 6.24 Resultado del análisis de PCA de las curvas mostradas en la Figura 6.23. 1 129 mg/dL. 2 161 mg/dL. 3 197 mg/dL. 4 203 mg/dL. 5 156 mg/dL, respectivamente. Análisis sin pretratamiento.	57
Figura 6.25 Histogramas de los valores de $C$ y $Cr$ .	59
Figura 6.26 Diagrama de flujo del proceso donde interviene la IA para determinar Glucemia.	60
Figura 6.27 Grados de Membresía.	61
Figura 6.28 Correspondencia de la Glicemia y amplitud de las curvas obtenidas por el sistema.	62

---

Tabla 1.1 Técnicas Ópticas No Invasivas	15
Tabla 2.1. Criterios de clasificación de los Biosensores	21
Tabla 6.1 Datos experimentales de la PTG.	52
Tabla 6.2 Correlación de los datos de la Figura 6.21	57
Tabla 6.3 Resultado del análisis de PD de las curvas mostradas en la Figura 6.23. Con $C$ y $Cr \times 10^{-2}$	59
Tabla 6.4a PTG, individuo 1.	61
Tabla 6.4b PTG, individuo 2.	62
Tabla 6.4c PTG, individuo 3.	62
Tabla 6.5a Medidas estadísticas, individuo 1.	63
Tabla 6.5b Medidas estadísticas, individuo 2.	63
Tabla 6.5c Medidas estadísticas, individuo 3.	63

---



---

## ABREVIATURAS

<i>DM</i>	Diabetes Mellitus.
<i>PD</i>	Programación Dinámica.
<i>MD</i>	Matriz de Distancias. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>MC</i>	Matriz de Costos Acumulados. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>C</i>	Coût. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>FE</i>	Firmas Espectrales. En terminología de Procesamiento de Señales.
<i>S</i>	Similitud. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>Cr</i>	Coût corregido. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>Sr</i>	Corrección de Similitud. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>P</i>	Trayectoria de mínimo Coût acumulado. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>nD</i>	Número de veces en que elementos de <i>P</i> distintos a la diagonal de MD. En la terminología de Programación Dinámica.
<i>nP</i>	Número de veces en que se presentó cambio de pendiente en la trayectoria <i>P</i> . En la terminología de Programación Dinámica.
<i>PTG</i>	Prueba de Tolerancia a la Glucosa. Nombre técnico en inglés Screening Glucose Challenge Test.
<i>NIR</i>	Del inglés Near Infrared, Cercano Infrarrojo.
<i>CTG</i>	Curva de Tolerancia a la Glucosa.
<i>NTSC</i>	Del inglés, National Television System Committee.
<i>PC</i>	Del inglés Personal Computer. Computadora Personal.
<i>EM</i>	Electromagnético.
<i>RNA</i>	Red Neuronal Artificial. En la terminología de Inteligencia Artificial.
<i>RNAM</i>	Red Neuronal Artificial Multicanal. En la terminología de Redes Neuronales Artificiales.





---

**BIOSENSOR ÓPTICO NO INVASIVO  
PARA EL MONITOREO DE LA  
CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA  
EN SANGRE HUMANA, *IN VIVO IN SITU***

**ABSTRACT**

This research shows the design and performance of a **Non-Invasive** blood **Glucose** prototype sensor, which allows detection of **Glucose Concentration** in blood. This device is based on **Near Infrared Spectroscopy** technology. Blood does not need to be extracted from the patient to make the measurement.

Spectral analysis can be realized using **Dynamic Programming** and **Neural Networks**. First we get the information as spectral firm (light transmittance). Then we associated the **Concentration** of **Glucose** by processing and analyzing this spectral firm.

---

La investigación y experimentación expuesta en esta tesis muestra la propuesta de un **Biosensor Óptico No Invasivo** de  **$\alpha$ -D-Glucosa** que permita monitorear este analito, por medio del estimado de su **Concentración**. Este sensor basa su funcionamiento en técnicas **Espectroscópicas de Transmisión en Infrarrojo Cercano**. El instrumento diseñado no requiere en absoluto de muestras de tejido sanguíneo del paciente, interactuando con el tejido por medio de luz se obtiene una respuesta espectral que se relaciona con los **Analitos** que lo forman.

El análisis espectral se realiza por medio de **Programación Dinámica** y **Redes Neuronales Artificiales**, primeramente para abstraer la información y luego asociarla a una concentración y presentar este resultado como la **Glucemia**.

**PALABRAS CLAVE:**  **$\alpha$ -D-Glucosa, Analito, Biosensor, Concentración, Espectroscopia, Infrarrojo Cercano, No Invasivo, Tejido biológico, Transmisión.**



---

## INTRODUCCIÓN

---

La **Diabetes**, es una enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por **Hiperglucemia** crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. <sup>[1]</sup>

Las células metabolizan la **Glucosa** para convertirla en una forma de energía útil; por ello el organismo necesita recibir **Glucosa** (a través de los alimentos), absorberla (durante la digestión) para que circule en la sangre y sea distribuida por todo el cuerpo, y que finalmente, de la sangre ingrese al interior de las células para que pueda ser utilizada. Los niveles altos de **Glucosa** en la sangre, **Hiperglucemia**, provocan un “efecto tóxico” que deteriora los diferentes órganos y sistemas; conduciendo en el peor de los casos, al coma diabético o incluso la muerte.

La calidad de vida del paciente diabético, depende en gran medida del control adecuado de sus niveles de **Glucemia**. Según estadísticas: la falta de diagnóstico o diagnóstico tardío, la falta de tratamiento y control efectivos por parte de los servicios de salud, así como la

carencia de apoyo familiar y social son factores significativos para atención oportuna y regular del enfermo.

En la actualidad, los métodos comerciales utilizados para realizar el monitoreo de **Glucosa** en sangre, requieren pequeñas cantidades de tejido sanguíneo, lo que se traduce en un riesgo sanitario, por el trato de los desechos; riesgos de salud para el paciente causados por las punciones necesarias a la piel, causando un riesgo de infección del tejido afectado. Otro agente es el económico, ya que para la detección de la **Glucemia**, el paciente gasta un promedio anual de más de siete mil pesos. Pero el verdadero inconveniente es la **INCOMODIDAD** que causa este método convencional, causando detrimento en control de los niveles de **Concentración de Glucosa**.

Ante esta necesidad social, las tecnologías de biosensores han experimentado un notable avance en los últimos años, debido fundamentalmente al desarrollo de dispositivos aplicados al área Biomédica, que en el año 1996 representaba el 92% (90% sólo para detección de **Glucosa** en sangre) del total del mercado <sup>[2]</sup> En la actualidad los biosensores suponen potentes herramientas de análisis con numerosas aplicaciones a la

Medicina e Industria en general, apoyándose en los instrumentos de la Biotecnología y en los resultados de la investigación Postgenómica.

Como resultado de este trabajo de investigación, se ejecuta una técnica de análisis espectral, basado en que cada elemento químico tiene un espectro de líneas característico. Es comúnmente conocido que el estudio de los espectros de luz no pertenece exclusivamente al campo de la **Óptica**, dado que se involucra la mecánica de los propios átomos revelando información tanto sobre la naturaleza de la luz así como de la propia estructura de las partículas emisoras y de propiedades macroscópicas de estas mismas.

Este análisis espectral o **Espectroscopia** es el estudio luminoso de los cuerpos basándose en la determinación de **Absorción**, **Transmisión** o **Emisión** de radiación electromagnética y relacionar esta energía con los niveles energéticos implicados en una transición cuántica. El caso particular tratado en esta tesis, es la **Espectroscopia** de **Infrarrojo (IR)** del **Espectro Electromagnético (EM)** útil para identificar tanto la composición de una muestra biológica como su **Concentración**.<sup>[L3]</sup>

La tesis presentada se compone de seis secciones, las primeras tres comentan el **Estado Actual del Arte**, aspectos básicos y generales de **Biosensores**, y bases teóricas en lo que respecta un **Espectrofotómetro**, respectivamente.

En el **Estado Actual del Arte** se hace referencia a la gran incidencia del problema de salud que representa la **Diabetes**, en el **Anexo 0** se explica con un poco más de detalle este tema; además se comentan algunos esfuerzos

y propuestas para el desarrollo de un **Biosensor de Glucosa No Invasivo**.

En la sección de **Biosensores**, se explican algunas características propias de diseño y operación, y se comenta la técnica utilizada en la experimentación de este trabajo, siendo más explícito, para efecto del análisis se usa un sistema transductor que permite captar la señal, este sistema esta comprendido como un **Espectrofotómetro de Transmisión en el Infrarrojo Cercano**, captando la excitación de las Vibraciones Armónicas de la muestra por medio de **IR** y un arreglo óptico experimental, ideado y diseñado para el propósito específico de este trabajo de investigación.

En la sección de Espectrofotometría, se comenta de la funcionalidad de la técnica de **Espectroscopia de Transmisión de Infrarrojo Cercano**, debida al tipo de enlaces químicos que componen a la muestra de análisis, los cuales vibran a frecuencias específicas que pertenecen a los que ofrece la excitación en el **IR Cercano**.

El fenómeno analizado es producido eventualmente por el **Acoplamiento Vibrónico** asociado exclusivamente con los enlaces covalentes de las moléculas que conforman la muestra, es decir, enlaces químicos orgánicos. De esta manera, las estructuras moleculares de gran complejidad llevan a más bandas de absorción y a un espectro más complejo.

Este gran autógrafo espectral obtenido es analizado por la teoría desarrollada en las secciones cuatro y cinco,

La sección cuatro muestra la teoría de **Programación Dinámica**, adaptada en parte por el Dr. Alberto Ramírez Treviño para el análisis de bioseñales en el área de Bioelectrónica del **CINVESTAV** México, considerando

la integración de subestructuras óptimas, que son soluciones óptimas de subproblemas para encontrar la solución óptima del problema en su conjunto, es decir que subproblemas se resuelven a su vez dividiéndolos en subproblemas más pequeños hasta que se alcance el caso fácil, donde la solución al problema es trivial.

Con esta referencia se puede resolver el problema del análisis espectral con subestructuras óptimas siguiendo estos tres pasos:

1. Dividir el problema en subproblemas pequeños.
2. Resolver estos problemas de manera óptima usando este proceso de tres pasos recursivamente.
3. Usar estas soluciones óptimas para construir una solución óptima al problema original.

De manera que este preprocesamiento informático usando **Programación Dinámica**, transformará la firma espectral en un **Patrón** abstracto que simule una forma que un proceso de **Inteligencia Artificial, IA**, reconozca como clasificable.

En quinta sección se presenta un algoritmo de **Inteligencia Artificial (IA)** diseñado y elaborado explícitamente para el procesado informático de la firma espectral obtenida y preprocesada por la **Programación Dinámica**.

Esta **IA**, hace referencia a uno de sus elementos básicos para la clasificación de patrones, esta teoría es conocida habitualmente de forma más sencilla como **Redes Neuronales Artificiales (RNA)** las cuales son un paradigma de aprendizaje y procesamiento automático inspirado en el desempeño del sistema nervioso de seres vivos complejos.

En este último eslabón del proceso se trata un sistema de interconexión de **Neuronas Artificiales** en una red que colabora para producir un estímulo de salida, este será el dato de la **Concentración de Glucosa** en sangre.

Este segmento comprendido como las **Neuronas Artificiales** abstraído como formalismo matemático, es el encargado de modelar matemáticamente el problema en cuestión y posteriormente formular una solución mediante un algoritmo codificado que posea una serie de propiedades que permitan resolver dicho problema.

En este sentido, el diseño de la red tiene menos que ver con cuestiones como los flujos de datos y la detección de condiciones, y más que ver con cuestiones tales como la selección del modelo de red, la de las variables a incorporar y el preprocesamiento de la información que formará el **Conjunto de Entrenamiento**. Asimismo, el proceso por el que los parámetros de la red se adecuan a la resolución de cada problema no se denomina genéricamente programación sino que se suele denominar **Entrenamiento**.

El panorama completo de este trabajo es implementar una técnica que se base en principios y formalismos de **Ingeniería en Biónica** reproduciendo la conducta que posee un organismo biológico para detectar los niveles de **Glucemia**, al inspirarse por el análisis de **Biones** que en conjunto trabajan para tal proceso. Y utilizando a la **Óptica** como herramienta para llegar a las metas planteadas como objetivos en la tesis presentada. †





## OBJETIVOS

- Conocer el estado del arte de las técnicas ópticas actuales en el desarrollo e implementación que conformen métodos directos e indirectos que logren mediciones de **Glucosa**.
- Comprender las variables de tipo biológico, de gran ponderación para lograr obtener el valor de la **Glucemia**.
- Lograr métricas **No Invasivas** al cuerpo de un individuo; es decir, sin extraer ninguna muestra de tejido biológico, ni lograr un contacto directo con el analito a medir o ningún otro. Realizando la medición ***In-Vivo*** e ***In-Situ***.
- Elaborar un modelo matemático que sea el encargado de calcular la **Concentración** de **Glucosa** en sangre.
- Diseñar una propuesta de **Biosensor** de **Glucosa**, considerando el estudio contemplado con anterioridad comparable con otros sistemas que pueden ofrecer mediciones eficientes.







## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La concentración de **Glucosa** en sangre de un diabético **Insulino-Dependiente** tiene que determinarse varias veces al día, regularmente una muestra no es suficiente, dado que es vital para la salud del paciente. El monitoreo debe realizarse extrayendo pequeñas muestras de tejido sanguíneo del propio paciente cada vez que se requiera verificar sus niveles de **Glucemia**. El procedimiento en realidad no tiene gran dificultad técnica, pero resulta sumamente **INCÓMODO** para el paciente los monitoreos continuos a largo plazo, siendo éste el único método eficaz que existe en la actualidad.

Con esta investigación se propone la elaboración de un prototipo que permita monitorear la concentración de **Glucosa** en sangre, llamada también **Glucemia**, de una forma “**No Invasiva**” sin contemplar muestras físicas de algún tipo de tejido biológico y sin introducir algún tipo de agente al cuerpo humano, para lograr la medición.

El funcionamiento del prototipo está basado en **Espectroscopia de Transmisión en el Infrarrojo Cercano**, además del tratamiento y procesamiento de la señal, necesario para lograr la cuantificación del analito sanguíneo. Por tanto para este trabajo se realiza un análisis experimental que permita definir las características para lograr el experimento y determinar la **Glucemia** del tejido *In Vivo* e *In Situ*, directamente sobre la muestra viva en el cuerpo humano. †



## SECCIÓN 1. ESTADO DEL ARTE

---

En esta sección se comenta un poco de los aspectos generales de la **Diabetes**, y los esfuerzos relevantes en que se han trabajado para la elaboración de un **Biosensor No Invasivo de Glucosa**.

Antiguamente se consideraba que un **Biosensor** era cualquier sonda analizadora que introducida en un medio biológico diera una señal cuantificable. El término **Biosensor** aparece en la literatura científica a finales de los años 70, aunque el concepto básico e incluso la comercialización comenzaron antes.

Algunos de los equipos analíticos utilizados para bioanálisis desarrollados en los últimos 20 o 30 años pueden considerarse como un **Biosensor** dependiendo de la definición de transductor; por citar ejemplos, **Espectrofotómetros IR y UV**, **Fluorímetros**, equipos **Raman**, etc. Sin embargo, los **Biosensores** difieren esencialmente de las técnicas existentes desde al menos tres puntos de vista muy útiles:

1. En el contacto íntimo del material biológico con un transductor que convierte la señal biológica en una señal eléctrica cuantificable.
2. En su tamaño funcional, dado que la porción sensora de un **Biosensor** es generalmente pequeña.

3. El elemento utilizado como sensor puede llegar a satisfacer las necesidades analíticas operando a varios niveles de especificidad. Ya sea altamente específico para un compuesto o mostrar un amplio espectro de especificidad y selección del analito a medir.

Los **Biosensores** pueden ser utilizados ampliamente en el análisis clínico, biomédico, terapias, así también en el área veterinaria, agricultura, monitorización de procesos industriales y control de contaminación.

Un atractivo adicional es que pueden ser pequeños, sensibles, y de implementación viable para la mayoría de las aplicaciones donde son usados.

### 1.1 ANÁLISIS CLÍNICOS Y TERAPIA

Los **Biosensores** del tipo electroquímico se encuentran, en servicio rutinario, dentro de laboratorios bioquímicos clínicos para determinar **Glucosa**. Cabe destacar que donde tendrán una verdadera aplicación es en el monitoreo fuera de los laboratorios clínicos y hospitales. Tal como un dispositivo de monitoreo portátil y cómodo para el usuario que determine parte del control de **Glucosa** sanguínea en los diabéticos <sup>[1-1]</sup>.

## 1.2 TIPOS DE MONITOREO PARA LOS NIVELES DE GLUCEMIA

### 1.2.1 MONITOREO INVASIVO

Es muy conocida la importancia del autocontrol de la **Glucemia** para el paciente diabético obtenido a partir del monitoreo permanente de los niveles de **Glucosa**, sin embargo, esta práctica requiere de varias determinaciones de glucemia capilar a lo largo del día.

Los primeros medidores de **Glucosa** que ofrecían resultados cuantitativos basados en métodos fotométricos simples detectaban los cambios de color producidos por indicadores presentes en un soporte sólido (tira reactiva), estos precisaban del lavado y secado de la tira para el análisis lo que implicaba un alto grado de manipulación por parte del paciente y por tanto errores de medición.

Los medidores evolucionaron hacia sistemas más sencillos que evitaban los pasos de lavado y de secado. Estos sistemas, basados en técnicas fotométricas, han sido sustituidos paulatinamente por otros métodos más eficientes.

Hoy en día, la mayoría de las cintas reactivas utilizan el método electroquímico, es decir, llevan incorporados unos electrodos que proporcionan una corriente de electrones proporcional a la cantidad de **Glucosa Oxidasa** presente en la muestra de sangre, lo que permite obtener resultados de “gran” precisión trabajando con volúmenes mínimos de muestra, especialmente aquellos basados en la toma de muestra por capilaridad.

Desde que comenzaron a conocerse las conclusiones del **DCCT (Diabetes Control and Complication Trial**, por sus siglas en inglés) a principios de los 90's, quedó claro

que un estrecho control de la **Glucemia** en los diabéticos Tipo I reduce notablemente la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía periférica. Se comenzó a recomendar a los pacientes distribuir la dosis diaria de insulina en por lo menos tres inyecciones, cada una de ellas con previa lectura de la concentración de **Glucosa** en sangre.

Pero estas recomendaciones presentan un obstáculo práctico: son pocos los pacientes que toleran tres o más punciones digitales diarias para tomar muestras de sangre, especialmente si se trata de niños. No hay hasta el presente otro método que pueda compararse en exactitud para medir la **Glucemia**.

Para salvar este inconveniente, hay varias líneas de investigación que han logrado interesantes resultados:

1. **Toma de muestras de Fluido Intersticial (FIT) mediante micro punción.**- la compañía **SpectRx** ha desarrollado un método de micro punción indolora que permite obtener cantidad suficiente de **FIT** de entre las células del estrato córneo de la epidermis, por encima del nivel de las terminales nerviosas. La **Glucosa** medida en esta minúscula muestra tiene una excelente correlación con la **Glucemia**, aunque hay un retardo de 6 a 10 minutos entre el nivel sérico y el tisular.
2. **Monitores de nivel de Glucosa en FIT implantables.**- basado también en el principio de la correlación entre **Glucemia** y **Glucosa** en el **FIT**, se han construido prototipos de monitores implantados en el tejido celular subcutáneo. El método se complementa con un receptor externo, portátil, que se comunica por infrarrojo con el monitor interno, permitiendo la lectura en una pantalla de cuarzo líquido como interfase de comunicación.

Como en todo implante, la mayor dificultad estriba en aprobar las estrictas normas que impone la **Federal Drugs and Administration (FDA)** acerca de la biocompatibilidad. Esta tecnología parece destinada a ser el complemento que le falta a las bombas de insulina que ya están disponibles en el mercado.

Estas bombas son “programables” pero no censan la glucosa. El objetivo final es fusionar en una sola unidad el sensor de glucosa, que se encargaría de controlar a la bomba de insulina, logrando una unidad “automática” con normas internacionales <sup>[1,2]</sup>.

### 1.2.2 MONITOREO NO INVASIVO

En los últimos años se han desarrollado técnicas de determinación de **Glucosa** menos invasivas, que permiten conocer los niveles de glucemia de forma más “permanente”. Algunas de estas técnicas de monitoreo continuo están ya en uso, otras en fases avanzadas, mientras que otras están todavía en fases de ensayos preclínicos.



Figura 1.1 Sistema CGMS de Minimed.

Actualmente existen dos dispositivos capaces de medir la **Glucosa** del fluido intersticial: el medidor continuo **CGMS** (desarrollado por **Minimed**), **Figura 1.1**, y el medidor **GlucoWatch**® (empresa **Cygnus**), **Figura 1.2**.

La cantidad de **Glucosa** intersticial es la situada en los espacios entre las células del organismo y fuera del torrente sanguíneo, es similar a la glucosa presente en la sangre, pero las variaciones de concentración en la sangre, se transmiten al intersticio con un retraso de dos a tres minutos.



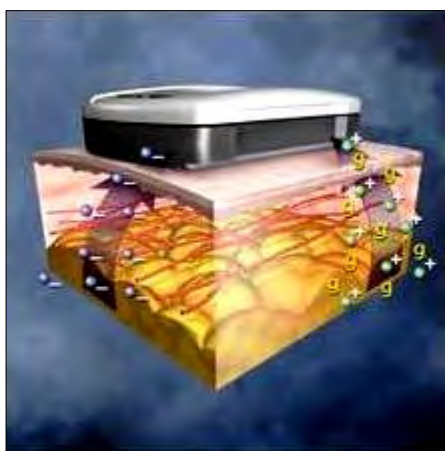
Figura 1.2 Sistema GlucoWatch de Cygnus.

**GlucoWatch** es el primer y único sistema de monitoreo que da resultados automáticos de los niveles de glucemia de manera **No Invasiva**. Se utiliza en la muñeca como un reloj convencional y recoge la glucosa a través de la piel (no de la sangre) midiendo automáticamente los niveles de glucemia cada veinte minutos, además puede almacenar hasta cuatro mil resultados en forma de diario electrónico que puede consultarse pulsando un botón.

Este sistema puede programarse para que se active una alarma cuando el nivel de azúcar esté bajo un umbral establecido, demasiado alto o si los niveles están descendiendo rápidamente.

El **GlucoWatch** funciona usando el proceso de iontoforesis reversible utilizando una carga eléctrica extremadamente baja, que atrae la **Glucosa** a través de la piel, **Figura 1.3**, luego es recolectada e interpretada por una señal eléctrica que este sistema convierte en una lectura digital del nivel de **Glucemia**. Contiene un dispositivo desechable denominado “Auto Sensor” que

se encarga de recolectar y medir los niveles de glucemia. El Auto Sensor va en la parte posterior del reloj y se adhiere a la piel por un periodo de doce horas continuas, y cambiarse cada vez que se use el sistema <sup>[1.3]</sup>.



**Figura 1.3** Proceso de Iontoforesis, **g** = Moléculas de Glucosa, **e<sup>-</sup>** = Iones Negativos, **+** = Iones Positivos.

La **FDA** reportó que los estudios clínicos realizados por la empresa fabricante de **Glucowatch** mostraban un 30% de inconsistencia en un 25% de las veces, comparados con resultados de monitores convencionales.

Además la empresa fabricante recomienda verificar el nivel de glucemia con un monitor convencional si una persona tiene síntomas de hipoglucemia ya que este dispositivo no indica niveles bajos de azúcar en sangre.

Cabe mencionar que cada vez que se utilice este aparato, se deberá cambiar el Auto Sensor y calibrarlo, siendo necesario realizarse una prueba de **Glucemia** con un monitor convencional e introducir el resultado en el **Glucowatch**. El sistema de la empresa **Cygnus** aún no está a la venta dado que está en fase protocolaria y de manufactura. Aún se desconoce esta comercialización.

### 1.3 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN BASADAS EN LA ÓPTICA PARA EL MONITOREO NO INVASIVO

Las técnicas ópticas incluyen la **Espectroscopia** por **IR Cercano** y **Medio**, por **Raman**, por **Fotoacústica** y por cambios de **Polarización**, polarimetría. Este conjunto de técnicas actualmente se encuentran en desarrollo por investigadores y fabricantes de equipo de diagnóstico para el control de **Glucemia**.

Particularmente los estudios realizados con técnicas **Ópticas No Invasivas** de **Glucosa** se han realizado enfocando un haz de luz hacia el cuerpo. La luz se modifica por el tejido después de la **Transmisión** a través del área designada. De esta manera, una firma **Óptica** del volumen del tejido se produce por la luz difusa que escapa del tejido que ha penetrado. La **Absorción** de luz por la piel es debido a componentes químicos como: agua, hemoglobina, melanina, grasas, proteínas y **Glucosa**, entre muchos otros analitos. La **Transmisión** de luz de diferentes longitudes de onda es una función del espesor, color y estructura de la piel, el hueso, sangre, edad, sexo, índice de masa corporal e incluso cualquier otro material a través de los cuales se **Transmite** la luz en forma de energía radiante.

Así entonces, la **Glucemia** puede comprobarse analizando los cambios en la longitud de onda, polarización o intensidad de luz. El volumen de la muestra medido por estos métodos depende del sitio de la medición. La correlación con la **Glucosa** de la sangre se basa en el porcentaje de la muestra que es intersticial, intracelular o sangre del capilar. Se presentan detalles importantes de distintos métodos en la **Tabla 1.1**. Las mediciones ópticas dependen de la concentración que cambia en todos los compartimientos del cuerpo, así como de la proporción de fluidos del tejido por

Tabla 1.1 Técnicas Ópticas No Invasivas

TÉCNICAS ÓPTICAS NO INVASIVAS	
TÉCNICA	DEFINICIÓN
Espectroscopia por Infrarrojo Cercano	La absorción en la región de 0.7 a 2.5 $\mu\text{m}$ del espectro se compara con los datos preestablecidos para la <b>Glucosa</b> . <b>NIR</b> por sus siglas en ingles.
Espectroscopia por Infrarrojo Medio	Exámenes de Absorción en la región de 2.5 a 25 $\mu\text{m}$ se han utilizado para cuantificar la <b>Glucosa</b> en un líquido. <b>MIR</b> por sus siglas en ingles.
Espectroscopia Raman	La luz láser se utiliza para inducir la vibración de las moléculas, emitiendo un espectro característico para cada sustancia.
Espectroscopia Fotoacústica	La excitación láser de líquidos se utiliza para generar una respuesta Térmica-Acústica que refleja las propiedades del material.
Cambios de Esparcimiento	El <b>Esparcimiento</b> de la luz se puede utilizar para indicar un cambio en el material que es examinado.
Cambios de Polarización	La presencia de <b>Glucosa</b> en un líquido provoca un cambio específico en la polarización de la luz transmitida.

alteraciones de actividad, dieta o cambios hormonales. Problemas adicionales también ocurren debido a los cambios en el tejido después de la calibración original y a no poder transferir la calibración de una parte del cuerpo a otra.

### 1.3.1 ESPECTROSCOPIA POR INFRARROJO CERCANO, NIR

Los estudios de **NIR** se pueden realizar a través del lóbulo de la oreja, dedo, cutícula del dedo, la piel del antebrazo y la región del labio. Se ha trabajado en una región comprendida entre 700 nm y 1900 nm. Los parámetros químicos como la variación en la presión, la

temperatura, triglicérido y albúmina interfieren con la medida de **Glucosa**. También se pueden ocasionar malas mediciones debido a las condiciones en las que se realiza la prueba como parámetros físicos, las variaciones del medio ambiente, cambios de temperatura, humedad y presión atmosférica, entre otros.

A pesar de estos detalles representa una herramienta verdaderamente potencial, ya que las longitudes de onda que esta técnica emplea, son seguras para el tejido vivo, principalmente por la **Absorción** de longitudes de onda mayores a 1400 nm. En este caso los incrementos de temperatura se deben a la Absorción ocasionada por la



interacción de luz IR y los enlaces de la molécula del agua, este aumento puede desnaturalizar algunos compuestos corporales e incluso calcinar la muestra.

### 1.3.2 ESPECTROSCOPIA POR INFRARROJO MEDIO, MIR

Los estudios de MIR trabajan en el rango de 19 a 50  $\mu\text{m}$  a profundidades del tejido de forma considerable. Pero a diferencia de la técnica anterior, no se ilumina directamente la muestra, sino que ahora se emplea una técnica de Reflexión Total Atenuada, ya que la absorción que realiza la muestra en este rango del espectro, causa un incremento de temperatura peligroso para las células que forman el tejido. Principalmente se ha usado para la mucosa oral, sin embargo, los inconvenientes incluyen contaminación de Glucosa del sitio de medida debido a comida y escasa inconsistencia de mucosa. Este problema no permite lograr buena correlación en las mediciones realizadas.

### 1.3.3 ESPECTROSCOPIA RAMAN

La Espectroscopia Raman realiza mediciones de dispersión de luz a partir de la oscilación y rotación de dicha dispersión. Esta técnica pretende ser una buena promesa para la cuantificación de Analitos, a reserva de considerarse primero concentraciones con alto grado de pureza. Se ha intentado aplicar esta técnica en sangre, agua, suero, soluciones de plasma y en el ojo, pero se presentan problemas como: errores debido a otros químicos en el tejido de prueba, y la gran complejidad del sistema óptico, etc. aun limitan su aplicación.

### 1.3.4 ESPECTROSCOPIA FOTOACÚSTICA

Esta técnica utiliza luz, generalmente de 300 y 950 nm, para calentar una muestra rápidamente y generar

variaciones de presión acústica que es medida por un micrófono. La determinación de Glucosa en sangre puede proporcionar mayor sensibilidad cuando los parámetros físicos a considerar son favorables.

La instrumentación es actualmente hecha a medida y sensible a los parámetros medioambientales. El inconveniente surge cuando la técnica está sujeta a las interferencias químicas de las moléculas biológicas así como a la interferencia física de la temperatura y cambios de presión, que prácticamente son difíciles de controlar de forma medioambiental y aún más como variables biológicas corporales.

### 1.3.5 CAMBIOS DE ESPARCIMIENTO

Mediante esta técnica se monitorean los cambios en el tejido al variarse el esparcimiento, estos cambios pueden correlacionarse en muestras artificiales para la determinación de Glucosa. Este fenómeno posee propiedades interesantes ya que toda la luz en el rango VIS e IR es esparcida por la conformación de células del tejido y la extensa variedad de sustancias químicas del tejido.

La Glucosa aumentada en la muestra es proporcional a un incremento en el índice refractivo de la muestra. Las mediciones en el abdomen de los pacientes diabéticos muestran una correlación entre las señales de dispersión y los niveles de Glucemia. En contrapunto como muchos parámetros contribuyen a una tendencia fisiológica natural de las medidas de esparcimiento, la calibración necesaria por este modo de cuantificación es insuficiente debido a la dependencia directa que tiene este fenómeno con variables que no se controlan, y que son características de la piel.



### 1.3.6 CAMBIOS DE POLARIZACIÓN

Aunque el cambio en señales ópticas por la **Glucosa** es pequeño, posee una excelente actividad óptica, es decir, esta molécula es buena rotadora del campo eléctrico de la luz incidente polarizada, generalmente dextrógiras. Esta característica se ha usado para dirigir *In Vitro* análisis de **Glucosa**. La piel no es un sitio factible para este tipo de análisis debido a que la luz incidente sobre la piel se dispersa sin entregar algunas propiedades que se requieren. El humor acuoso del ojo se ha sugerido para este estudio, pero la química de los compuestos que lo estructuran no tiene gran correlación con los incrementos de **Glucemia**.

---

La gran variedad de técnicas y recursos tecnológicos terminarán certificando los estudios y esfuerzos que se han realizado desde la aparición de los primeros **Biosensores**, solo para conseguir el mejoramiento de la calidad de vida, en este caso de la gran población de diabéticos para embestir su padecimiento. †



## SECCIÓN 2. BIOSENSORES

---

En la presente sección se explica a grandes rasgos lo que es un **Biosensor**, así como algunas de sus primordiales características tanto de construcción como de funcionamiento, tratando de manera particular el tipo de sensor que se presenta en esta tesis.

Un **Biosensor** es un dispositivo compacto para análisis que incorpora un elemento de reconocimiento biológico (Ácido Nucleico, Enzima, Anticuerpo, Receptor, Célula o Tejido) o *Biomimético* (*PIMs*, *Aptámeros* o *PNA*s) asociado a un sistema de transducción que permite procesar la señal producida por la interacción entre el elemento de reconocimiento y el analito.

El principio de detección de un **Biosensor** se basa en la interacción específica entre el compuesto o microorganismo de interés y el elemento de reconocimiento. Como resultado de esta unión se produce la variación de una o varias propiedades de orden Físico-Químico (pH, transferencia de electrones, de calor, cambio de potencial, de masa, propiedades ópticas, etc.) que detecta el transductor. Este sistema transforma la respuesta del elemento de reconocimiento en una señal electrónica indicativa de la presencia del analito sometido a estudio o proporcional a su concentración en la muestra <sup>[2.1]</sup>.

La terminología de **Biosensores** comenzó a utilizarse a partir de 1977 cuando se desarrolló el primer dispositivo utilizando microorganismos vivos inmovilizados en la superficie de un electrodo sensible al amonio. Este dispositivo se utilizaba para detectar el aminoácido arginina y sus creadores lo nombraron “**Sensor Bioselectivo**”. Posteriormente para acortar, se denominó “**Biosensor**” y este término ha permanecido desde entonces para designar la unión entre un material biológico y un transductor físico. A partir de ese momento el diseño y las aplicaciones de los **Biosensores** en distintos campos de la química analítica han continuado creciendo.

Curiosamente el primer biosensor fue un analizador de Glucosa desarrollado por Clark y Lyons en 1962 y comercializado a partir de 1975 por **Yellow Springs Instrument Company**. Este biosensor se denominó “**Enzyme Electrode**” y consistía en una enzima **Glucosa Oxidasa** acoplada a un electrodo para oxígeno. La enzima oxida la **Glucosa** y como consecuencia se produce un descenso proporcional de la concentración de oxígeno en la muestra, que es detectado por el electrodo. El desarrollo de los biosensores desde entonces ha estado centrado principalmente en el campo del diagnóstico clínico, con un gran éxito de los biosensores

para **Glucosa**, existiendo un interés más reciente en los campos medioambiental, químico, farmacéutico y militar.

El desarrollo de las diferentes tecnologías implicadas en el diseño y construcción de **Biosensores** ha permitido en los últimos años solventar las dificultades técnicas que inicialmente presentaban estos dispositivos para su aplicación en la industria. La diversidad de dispositivos en la actualidad, con diferentes combinaciones entre los distintos elementos que los componen, permite un diseño sin restricción de los **Biosensores** que cubre, desde el punto de vista técnico, prácticamente la totalidad de las necesidades.

## 2.1 CARACTERÍSTICAS DE UN BIOSENSOR

En las múltiples aplicaciones de los **Biosensores** dentro de la industria es deseable que estos dispositivos cuenten con las siguientes características:

- **Alta Sensibilidad** para el análisis de ciertos analitos muy específicos incluso a concentraciones de partes por billón (mg/l).
- **Alta selectividad** para que el dispositivo interactúe exclusivamente con el compuesto de interés y no con otros de propiedades similares.
- **Alta fiabilidad**. Los sistemas de transducción se diseñan de manera que no puedan ser alterados (o lo sean mínimamente) por la muestra y no tengan problemas de ruidos.
- **Tiempo de vida largo** que no obligue al empleo del dispositivo tras un corto período desde su fabricación ni a sustituciones. La estabilidad química, física y mecánica del elemento de reconocimiento condiciona su duración.

- **Bajo coste** de producción. En general, estos sistemas pueden fabricarse a escala industrial, lo cual redundaría en un más que considerable abaratamiento de los costos de producción. A pesar de ello, la disponibilidad limitada de algunas enzimas y la existencia de fases críticas en su construcción dificultan, en algunos casos, la fabricación de biosensores en masa.
- **Tiempo de análisis corto** que posibilite una actuación rápida.
- **Manejo sencillo**. Esta tecnología no requiere personal calificado.
- **Portátiles** para que sea posible realizar análisis en el sitio de interés.
- **Miniaturizables**. Por los desarrollos en microelectrónica y nanotecnología se han reducido las dimensiones de estos dispositivos
- **Capacidad Multi-Análisis**. Ciertos biosensores llevan a cabo la determinación de diferentes analitos de forma simultánea.

Existe una amplia variedad de biosensores distintos y no todos poseen cada una de las características citadas anteriormente. La combinación de varias de ellas podría situar a muchos de estos dispositivos en una posición ventajosa frente a las técnicas de análisis convencionales (cromatografía, espectrometría, etc.). Además, permiten que sean aplicables a la monitorización en tiempo real de procesos industriales. <sup>[2.2 – 2.3]</sup>

## 2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS BIOSENSORES

Como indica la **Tabla 2.1** estos dispositivos pueden clasificarse en función de: el tipo de **Interacción** que se establece entre el elemento de reconocimiento y el analito; el **Método** utilizado para detectar dicha

interacción; la naturaleza del **Elemento de Reconocimiento**; o del sistema **Transductor**.

Tabla 2.1. Criterios de clasificación de los **Biosensores**

<b>TIPO DE INTERACCIÓN</b>
Biocatalítica
Bioafinidad
<b>ELEMENTO DE RECONOCIMIENTO</b>
Enzima
Organelo, Célula o Tejido
Receptor Biológico o Anticuerpo
Ácidos Nucleicos
<i>PIM, PNA o Aptámero</i>
Energía
<b>DETECCIÓN DE LA INTERACCIÓN</b>
Directa
Indirecta
<b>SISTEMA DE TRANSDUCCIÓN</b>
Electroquímico
Óptico
Piezoeléctrico
Termométrico
Nanomecánico

De estos elementos, solo el sistema de Transducción se condiciona por el tipo de elemento de reconocimiento elegido, ya que éste último determina cuál será la variación a medir por medio de propiedades Físico-Químicas que deberán suceder para lograr la interacción cuando ocurra como consecuencia de la interacción Analito-Receptor. En la mayoría de los casos depende también del ingenio logrado para el diseño.

De la **Tabla 2.1** y las características de los **Biosensores**, se pueden establecer los criterios que se utilizarán para el diseño y construcción del propuesto en esta tesis. La elaboración de un **Biosensor No Invasivo** para monitorear **Glucosa**, nos restringe al uso de elementos y métodos que aprovechen las propiedades de fenómenos físicos para no alterar el equilibrio del cuerpo humano, de forma que la **Interacción** se llevará a cabo por **Bioafinidad**, y de realizarse el proceso de manera **No Invasiva**, no se obtendrá una relación íntima con la muestra, el método de reconocimiento utilizado será luz, de manera que el sistema de **Transducción** se enfocará a la **Óptica** para lograr una **Detección Indirecta** debido a que no se detectará sólo a la **Glucosa**.

### 2.3 TIPO DE INTERACCIÓN, POR BIOAFINIDAD

La **Bioafinidad**, se basa en la interacción del analito de interés, con un elemento de reconocimiento sin que exista transformación catalítica, es decir provocar o causar una reacción química, la reacción se produce en equilibrio atendiendo un complejo Analito-Receptor. <sup>[2,3]</sup>

#### Inconvenientes

- Baja sensibilidad.
- Respuesta lenta.
- Limitada selectividad.

#### Ventajas

- Bajo coste.
- Evitan procesos de extracción del analito.
- No requieren la adición de cofactores para la regeneración enzimática.
- Simplicidad de construcción.
- Elevada estabilidad.
- Larga vida útil.
- Elevada actividad.

El inconveniente que plantea este tipo de sistema es que se requieren pasos posteriores para reconocer la señal captada, como los cambios en las propiedades de la luz que se producen como consecuencia de esta unión.

#### 2.4 SISTEMA DE TRANSDUCCIÓN, ÓPTICO

El sistema de transducción o **Transductor** es el elemento que convierte las variaciones de las propiedades físicas o químicas que se producen por la interacción entre el elemento de reconocimiento y el **Analito** en una señal que puede ser amplificada, almacenada y registrada. La señal generada por el **Transductor** como en este caso no puede ser interpretada directamente, necesitándose de un algoritmo matemático computacional para su procesamiento.

Los **Transductores Ópticos** se basan en la medición de las variaciones que se producen en las propiedades de la luz como consecuencia de la interacción física o química entre el analito a detectar y el elemento biológico de reconocimiento del **Biosensor**.

Las bases físicas de este sensor son los cambios que ocurren en **Absorción**, **Fluorescencia**, **Índice de Refracción**, **Esparcimiento**, **Dispersión**, o cambios en la **Luminiscencia** o **Transmisión**, entre otros, cuando la luz se **Refleja**, **Refracta** y **Transmite** en el medio de reconocimiento. El sistema básico de medida consiste en una fuente de luz, el elemento a sensar (donde se encontrarían las moléculas receptoras) y el detector.

Este **Transductor** puede acoplarse a elementos de reconocimiento **Biocatalíticos** o de **Bioafinidad** como es en este caso. Los transductores que tienen propiedades ópticas son muy variados en función de su estructura funcional, incluyendo sensores de fibra óptica, sensores

de resonancia de plasmones, sensores de onda evanescente o sensores de imagen **CCD** o **CMOS**.

Se debe tener en cuenta que los **Biosensores** no suponen una tecnología de sustitución de las tecnologías analíticas convencionales [2,4], sino que representan alternativas interesantes para demandas concretas. Frente al carácter generalista de tecnologías convencionales que aún no se encuentran al alcance de todos. Tal es el caso de la **Espectrometría** de masas o las distintas cromatografías, con equipos costosos que permiten analizar amplios espectros de compuestos, los **Biosensores** son específicamente diseñados para la detección y/o cuantificación de uno o unos pocos analitos, como respuesta a problemas delimitados.

Este a propósito del biosensor permite el diseño de dispositivos “a la carta”, combinando las diferentes tecnologías implicadas en los elementos de reconocimiento, los sistemas de inmovilización y los sistemas de transducción de señal. Es precisamente esta capacidad de diseño a medida, la que hace deseable y necesaria una implicación de la industria y la medicina, en el desarrollo de estos dispositivos. †

### SECCIÓN 3. ESPECTROFOTOMETRÍA

---

Aquí se retoman conceptos fundamentales en la teoría espectroscópica para el desarrollo físico del sensor propuesto; en particular, en el funcionamiento general de un **Espectrofotómetro**, el tipo de muestreo que se realizará, el tipo de muestra con la que se trabajará (tejido) y las propiedades ópticas “macroscópicas” de la muestra.

La espectroscopía es el estudio del espectro luminoso de los cuerpos, con aplicaciones en Química, Física y Astronomía, entre otras disciplinas científicas. El análisis espectral se basa en la detección de **Absorción** o **Emisión** de radiación **EM** y relacionar esta energía con los niveles energéticos implicados en una transición cuántica.

#### 3.1 ESPECTROFOTÓMETRO

Aunque el método clásico de Espectroscopia Óptica tiene baja precisión, comparado con los métodos de resonancia o las técnicas láser, posee un campo de aplicación extenso.

Un gran número de niveles excitados pueden estudiarse por el gran número de líneas emitidas por una fuente luminosa al interactuar con materia.

Durante la última década se ha incrementado de forma considerable el empleo de **Espectroscopía NIR**, para análisis de productos de Industrias Alimenticias, Bioquímica y Farmacéutica, a la par de aplicaciones en áreas del Medio Ambiente y Salud. El éxito del **NIR** se atribuye en gran parte a su habilidad para realizar análisis rápidos cualitativos y cuantitativos de muchos componentes en una muestra con un mínimo de preparación.

El análisis de **NIR** es una técnica que forma parte del campo de estudio de la espectroscopía molecular, la cual estudia la interacción de la radiación electromagnética con la materia, en este caso tejido biológico vivo, una definición de *Biofotónica*.

El espectro de luz visible está comprendido del violeta (400 nm) al rojo (749 nm), en tanto que el **NIR** abarca un poco más que el rojo al **IR Cercano** (2500 nm). <sup>[3.1]</sup> En una molécula se presentan tres tipos diferentes de niveles energéticos: electrónicos, vibracionales y rotacionales. Para provocar cambios en cada uno de estos tipos de niveles es preciso utilizar diferentes cantidades de energía, lo que hace que sus efectos se muestren en diferentes regiones del espectro. <sup>[3.2]</sup> Esta característica energética es proporcionada al tipo de fuente luminosa.

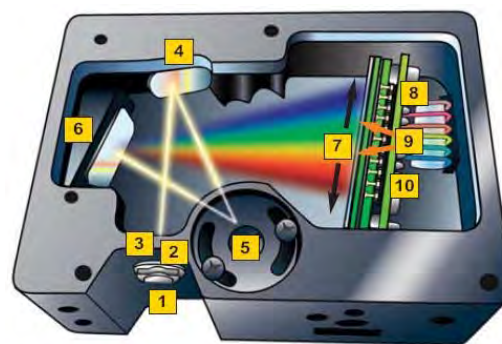


Los **Espectrofotómetros** de **NIR** utilizan una lámpara de Tungsteno de corriente regulada como fuente de energía. La luz policromática que sale de la lámpara incide sobre la muestra e interactúa con las moléculas presentes en ella, donde parte de la energía incidente se **Absorbe** y **Esparce** por las sustancias y estructuras (en el caso el tejido biológico) que la constituyen, posteriormente la luz **Transmitida** por la muestra, se dirige a un elemento dispersivo, como es el caso de una rejilla de dispersión, el cual separa la luz que se hace incidir sobre el mismo elemento óptico, en sus componentes de color que la constituyen.

Las partes esenciales de un Espectrofotómetro son las siguientes:

- **Lámpara**.- Con intensidad luminosa uniforme y suficiente para la consecución del experimento, puede controlarse mediante la energía suministrada al filamento. Un filamento pequeño es apropiado para concentrar el flujo de luz en un haz intenso. Cuando la lámpara funciona por medio de una corriente continua, se logra una emisión luminosa con un alto grado de estabilidad y larga vida útil del dispositivo.
- **Slit** (Rendija de Entrada).- Sirve para regular el tamaño de la fuente luminosa, al limitar la cantidad y distribución espacial de la misma fuente que se dirige al monocromador. Es una pequeña rendija larga y estrecha que proporciona la resolución espacial necesaria para seleccionar la longitud de onda de forma eficiente, la separación de la misma rendija proporciona la suficiente energía al sistema óptico como para producir una señal necesaria para ser captada por el elemento óptico que posee características propias.

- **Elemento de Dispersión**.- Es la parte más importante del monocromador, transformando la luz policromática en monocromática, separándola en sus correspondientes componentes de color. En los monocromadores convencionales se utiliza la rejilla de dispersión o el prisma como elemento de dispersión de la luz. Así se selecciona la longitud de onda deseada a través de una rendija estrecha.
- **Sensor Óptico (Fotodetector)**.- Convierte la señal luminosa en una del tipo eléctrico, y así transmitir informaciones al procesador de señal. El **Fotodetector** puede, como en el caso de este experimento, ser un detector de estado sólido.<sup>[3,3]</sup>



- |    |                                    |            |
|----|------------------------------------|------------|
| 1  | Conector *                         | * opcional |
| 2  | Slit de Entrada                    |            |
| 3  | Filtro Pasa-Banda *                |            |
| 4  | Espejo Colimador *                 |            |
| 5  | Rejilla de Dispersión              |            |
| 6  | Espejo Focalizador *               |            |
| 7  | Colección de lentes del Detector * |            |
| 8  | Detector                           |            |
| 9  | Filtros de diferente orden *       |            |
| 10 | Detección para UV *                |            |

Figura 3.1 Elementos del OceanOptics B4000.

En la **Figura 3.1** se puede observar los elementos ópticos y la distribución de los mismos en el **Espectrómetro** de

OceanOptics B4000 tal diseño depende de los requerimientos técnicos de la aplicación. OceanOptics ofrece una gran gama de aparatos para cumplir con las exigencias del mercado. En la misma figura se hacen notar con una marca los dispositivos que no son de carácter obligatorio para el funcionamiento eficiente de un espectrofotómetro.

Este aparato ofrece una perspectiva en cuanto al diseño, elementos ópticos y distribución se contemplo para el rediseño de prototipo que se presenta en esta tesis, se comentarán detalles en las próximas secciones.

### 3.2 ESPECTROFOTOMETRÍA, BASES DE CUANTIFICACIÓN, LEY DE BEER-LAMBERT-BOUGUER

La cantidad de radiación electromagnética absorbida por un analito se puede relacionar cuantitativamente con la concentración de dicha sustancia.

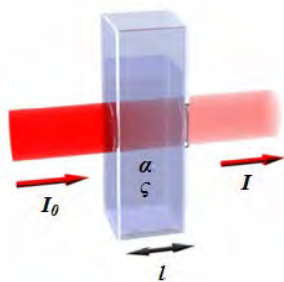


Figura 3.2 Diagrama de la Transmitancia de un haz de luz atravesando una celda de tamaño  $l$ .

Transmitancia se define como la fracción de radiación incidente transmitida por la muestra. Si la potencia que incide sobre la disolución es  $I_0$  y  $I$  la potencia radiante que sale, Figura 3.2. En óptica la ley de Beer-Lambert-Bouger, es una relación empírica que relaciona la Transmitancia con propiedades del material atravesado.

Esto se puede expresar de distintas maneras:

$$A = \alpha l \zeta = -\log \frac{I}{I_0}; \quad e^{-\alpha l \zeta} = \frac{I}{I_0}; \quad \alpha = \frac{4\pi k}{\lambda}$$

Donde:

- $A$  Es la Absorbancia
- $I_0$  Es la Intensidad de la luz incidente
- $I$  Es la Intensidad de la luz una vez que ha atravesado el medio.
- $l$  Es la distancia que la luz atraviesa por el cuerpo.
- $\zeta$  Es la concentración de la sustancia absorbente en el medio.
- $\alpha$  Es el coeficiente de Absorción de la sustancia.
- $\lambda$  Es la longitud de onda del haz de luz.
- $k$  Es el coeficiente de extinción del material.

En resumen, la ley explica que hay una relación exponencial entre la Transmisión de luz a través de una sustancia y la concentración de la misma, así como también entre la Transmisión y la longitud del cuerpo que la luz atraviesa. Si conocemos  $l$  y  $\alpha$ , la concentración de la sustancia puede ser deducida a partir de la cantidad de luz Transmitida.

Las propiedades ópticas de los materiales dependen mucho de su estado de agregación. Y como en el caso del tejido biológico vivo, se tiene una gran dificultad, el valor del coeficiente de absorción  $\alpha$  varía según los materiales absorbentes y con la longitud de onda para cada material en particular.

En esta línea  $\alpha$  suele determinarse experimentalmente pero este método es ineficiente, para este trabajo. Otro punto en contra es que la ley no es válida para concentraciones muy elevadas o diminutas, en especial si la muestra Esparce mucho la luz.



Lo que se puede utilizar entonces es la abstracción de la ley entre **Concentración** y **Transmisión** de luz por medio del uso de **Espectroscopía** para identificar sustancias.

### 3.3 CALIBRACIÓN

Dado que hay una serie de fenómenos que no permiten la aplicación de la ley de **Beer-Lambert-Bouger**, en la práctica se realiza siempre una calibración de la técnica de medida, con la cual se obtiene una relación matemática entre la concentración y la absorbancia. El procedimiento de la calibración se basa en medir la Absorbancia en varias mediciones realizada a la muestra patrón (de concentración conocida), en las mismas condiciones que se mide la absorbancia de la disolución problema, y se hace una interpolación.

Obviamente en este problema numérico de cuantificación no solo basta con realizar la interpolación o extrapolación, sino de modelar la respuesta de la muestra ante el estímulo luminoso.

---

El grado de dificultad para este trabajo con el método establecido, consiste en lidiar con dos errores de lectura inherentes al detector espectrométrico. El primero se produce cuando hay una gran cantidad de analito, o muestra de grandes dimensiones, y por lo tanto, una gran **Absorbancia** y/o **Esparcimiento** de radiación. Al detector llega muy poca potencia radiante y se encuentra en la zona límite de detección, traduciéndose en una respuesta insuficiente debida a las pobres variaciones de **Transmitancia**.

El segundo se produce cuando hay muy poco analito, y por tanto, muy poca **Absorbancia**. Esto implica que casi toda la iluminación incidente atraviesa la muestra y llega

al detector. Entonces el detector espectrométrico esta en la zona de saturación y no aprecia bien diminutas variaciones en la **Absorción**.

Otros errores relacionados con el aparato son los debidos a que los espectrofotómetros no pueden seleccionar una **longitud de onda  $\lambda$**  única. Esto introduce un error ya que hay interacciones con otras absorciones. En la medida que el aparato sea más preciso en la selección de la  $\lambda$ , este error se minimiza. †

## SECCIÓN 4. PROGRAMACIÓN DINÁMICA

---

Como se mencionó con anterioridad, el desempeño del [Espectrofotómetro](#), está limitada a entregar información representando una firma espectral, con ello falta entonces el preprocesamiento que nos pueda brindar información.

Se plantea en esta tesis una herramienta de análisis con el propósito de obtener una estimación de la cuantificación de cierto [Analito](#) sanguíneo, por medio del [Espectro](#) de luz [Transmitido](#) a través de la muestra de tejido biológico del paciente.

A partir de la forma del [Espectro](#), que se puede considerar como una señal o una colección de elementos ordenados en forma de vector N-dimensional donde N es el número de elementos del espectro de [Transmisión](#); se puede establecer la comparación de dos señales distintas respecto a su [Forma](#), es decir, comparar tanto la amplitud como el ancho de los picos característicos de cada señal.

La técnica de descomposición que se utiliza en este trabajo, está basada en implantar relaciones entre los máximos locales que conforman la señal. Estas relaciones se convierten en un “mapa” en el que los máximos locales conforman los puntos en el mismo. En este caso el mapa es una matriz, interpretada como

imagen, que se utiliza para realizar las estimaciones adecuadas consiguiendo las métricas que se manejarán para la concentración del analito.

A continuación, se describe la herramienta utilizada para convertir la señal a un mapa y recorrerlo, primero se revisa el concepto de relación entre los elementos de un conjunto, para comprender de manera abstracta esta conversión. Esta teoría lleva por nombre [Programación Dinámica, PD](#), Teoría desarrollada en la década de los 50's para el análisis de señales. <sup>[4.1]</sup>

La [PD](#) es un método que simplifica el tiempo de ejecución de un algoritmo mediante la utilización de subproblemas superpuestos y subestructuras óptimas, teoría fue descrita por primera vez por el matemático [Richard Bellman](#) en 1953. <sup>[4.2]</sup>

Una subestructura óptima significa que soluciones óptimas de subproblemas pueden ser usadas para encontrar las soluciones óptimas del problema en su conjunto.

Decir que un problema tiene subproblemas superpuestos es decir que un mismo subproblema es usado para resolver diferentes problemas mayores.

En general, la solución de este método se realiza por medio de los siguientes pasos:

1. Dividir el “problema” en otros pequeños.
2. Resolver estos problemas de manera “óptima” usando este proceso de tres pasos recursivamente.
3. Usar estas soluciones “óptimas” para construir una solución colectiva al problema original.

Los “subproblemas” se resuelven a su vez dividiéndolos ellos mismos en otros más pequeños hasta obtener la solución del caso fácil, donde la solución al problema es completamente trivial.

La PD en este trabajo se focalizará en resolver pequeños subproblemas que posteriormente resolverán problemas más complejos, esta perspectiva es ligeramente mejor en consumo de espacio y llamadas a funciones, pero a veces resulta poco intuitivo encontrar todos los subproblemas necesarios para resolver un problema dado.

El principal objetivo de utilizar este procedimiento matemático es para preprocesar la información presentada como firma espectral, siendo una mejor alternativa manejar un número menor de elementos. Es decir que de forma general, este procedimiento contribuye en transformar el vector N-dimensional a uno 4-dimensional, propuesta de esta investigación.

#### 4.1 FUNDAMENTOS MATEMÁTICOS ELEMENTALES

Si se tiene un conjunto X de número enteros, se pueden establecer algunas operaciones o relaciones entre ellos, por ejemplo la suma y se puede establecer una relación “menor que, <” que proporciona un orden a los elementos del conjunto X. Se dice que una operación es

cerrada si su resultado es un elemento del dominio de la operación.

##### 4.1.1 RELACIÓN DE ORDEN

Se puede establecer una relación entre los elementos de un conjunto a pesar de que éstos no tengan ningún valor numérico. Existen relaciones de orden que determinan cual de dos elementos  $a$ ,  $b$  de un conjunto X antecede a otros, lo que se puede representar con el símbolo  $<$ , *menor que*. Dichas relaciones de orden no son reflexivas, es decir, no se puede establecer la relación  $a < a$ ; son transitivas, es decir, si  $a < b$  y  $b < c$  entonces  $a < c$  y no son simétricas por lo que si  $a < b$  no existe  $b < a$ .

Estas propiedades, y el símbolo  $<$ , son muy utilizados en matemáticas para relacionar los números; sin embargo, cuando los elementos del conjunto no tienen un valor numérico no es evidente establecer una relación.

##### 4.1.2 RELACIONES DE EQUIVALENCIA

Una relación sobre el conjunto X es llamada una relación de equivalencia si ésta es reflexiva, simétrica y transitiva.

##### 4.1.3 RELACIONES DE COMPATIBILIDAD

Se dice que una relación R en un conjunto X es una relación de compatibilidad si es reflexiva y simétrica, por lo que todas las relaciones de equivalencia serán relaciones de compatibilidad. Sin embargo, pueden existir relaciones que son de compatibilidad y no de equivalencia; la transitividad es indistinta en las relaciones de compatibilidad.

A partir de las relaciones citadas, se pueden generar gráficas donde se representan a los elementos con

puntos, y, en el caso de existir relaciones entre los elementos, se puede trazar una línea que los una.

#### 4.2 CLASIFICACIÓN POR FORMA DE LOS MÁXIMOS LOCALES

Una alternativa que se puede seguir para determinar algunas métricas de “parentesco” que forman a la señal en comparación con un patrón, es encontrar los máximos locales que tienen una forma similar. Esta técnica considera que si un conjunto de elementos representa la interacción de cierta longitud de onda con la muestra, entonces, siempre que se logre la misma interacción con cierto color, todas las señales adquiridas deberán tener la misma forma.

#### 4.3 PROGRAMACIÓN DINÁMICA

La PD da como resultados dos parámetros para medir la similitud de los vectores que se comparan: uno que se refiere a la amplitud de los vectores, y otro que indica las diferencias entre la forma, o ancho, de éstos. <sup>[4.2]</sup>

Los parámetros forma y amplitud están relacionados; sin embargo, puede existir el caso en que dos vectores tengan forma idéntica sólo que uno de ellos sea afectado por un factor de escala. También puede darse el caso de que dos vectores sean idénticos en amplitud pero tengan algunas diferencias, solo por citar un ejemplo, si pensamos en un vector como una colección de elementos que forman un “pulso rectangular”, al comparar dos pulsos, puede darse el caso que posean la misma amplitud, en tanto que su duración o en sus tiempos de subida o bajada sean distintos, lo que para efecto de este análisis se diferirá en la forma de ambos pulsos.

La principal ventaja de aplicar PD en la comparación de dos vectores consiste en que no es necesaria la transformación a otro dominio o la obtención de

características que describan a un vector. Lo que permite comparar los datos obtenidos; cuando los máximos locales sean de corta duración, el número de muestras a comparar estará entre 300 o 600 elementos aproximadamente. Por este motivo, el algoritmo realizará pocas operaciones matemáticas.

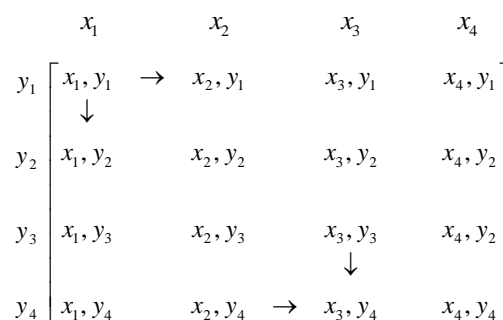


Figura 4.1 Conversión en mapa de la comparación de dos vectores.

Un problema que presenta la comparación por PD es que los resultados de la comparación son afectados por la magnitud de los vectores; es decir, si se comparan vectores de amplitud pequeña se tendrá como resultado un **Coût** (término que hace referencia este documento al Costo, por la teoría de Programación Dinámica, de comparación entre dos señales) de comparación menor a que si fueran comparados vectores de amplitud mayor. Por lo tanto se deberá encontrar una forma de normalizar el **Coût** de comparación. No se deben normalizar los vectores a comparar porque se alteraría su forma y entonces la comparación perdería sentido.

Para comparar dos vectores a la vez, el primer paso para aplicar PD consiste en construir una matriz, a partir del cálculo de las distancias entre los elementos de ambos vectores, como se muestra en la Figura 4.1, se muestran los vectores X y Y tienen el mismo número de

elementos, lo que no es una condición necesaria. A cada elemento de la matriz  $(x_i, y_i)$  se le asigna una distancia, o **Coût**, que se obtiene de la resta absoluta de los valores de las muestras  $x_i$  &  $y_j$ .

La **PD** resuelve el problema de recorrer la matriz elemento a elemento, partiendo de los puntos  $(x_1, y_1)$  y debiendo llegar al punto  $(x_4, y_4)$ . Desde  $(x_1, y_1)$  se puede avanzar hacia  $(x_1, y_2)$ ,  $(x_2, y_2)$  y  $(x_2, y_1)$ , lo que se muestra con las flechas que salen de  $(x_1, y_1)$ . La **Figura 4.1** también muestra los caminos a través de los que se puede llegar al punto  $(x_3, y_4)$ , que son  $(x_2, y_4)$ ,  $(x_3, y_3)$  y  $(x_2, y_3)$ .

#### 4.3.1 MATRIZ DE DISTANCIAS

Con los elementos  $md_{ij}$  se forma una matriz de  $n$  filas y  $m$  columnas, conocida como **Matriz de Distancias, MD**, que indica los **Coûts** locales de comparar todos los elementos de un vector con los de otro; si los vectores a comparar tienen el mismo número de elementos entonces la matriz de distancias será cuadrada, condición que no es necesaria, es importante repetirlo.

Para encontrar los elementos de **MD** se utiliza la **Ecuación 4.1**.

$$md_{ij} = |x_i - y_j| \quad (4.1)$$

Para  $i = 1, \dots, n$  &  $j = 1, \dots, m$

#### 4.3.2 MATRIZ DE COÛTS ACUMULADOS

Es necesario encontrar el camino más corto para llegar de una coordenada a otra, y considerar el **Coût** del camino visitado. Se construye la **Matriz de Coûts Acumulados, MC**, donde se muestra el **Coût** menor para llegar a cualquier punto, que se obtiene a partir de un

proceso iterativo. Cada elemento de la matriz se obtiene de la **Ecuación 4.2**.

$$mc_{ij} = md_{ij} + \min \left\{ mc_{i-1, j-1}, mc_{i-1, j} \text{ ó } mc_{i, j-1} \right\} \quad (4.2)$$

El segundo término de lado derecho de la ecuación indica que se selecciona el mínimo de los tres elementos que rodean a la izquierda, arriba-izquierda y por arriba al elemento  $mc_{ij}$ ; si alguno de los elementos tiene subíndices menores a 1 no es considerado. El valor del **Coût, C**, es el elemento que se encuentra en la esquina inferior derecha de **MC**.

$$C = mc_{ij} \Big|_{i=n, j=m}$$

Donde  $i$  es el número de elementos de  $X$ ; así como  $j$  es a  $Y$ . Donde  $K$  es el número de elementos.

#### 4.4 CLASIFICACIÓN POR FORMA UTILIZANDO PD

Para clasificar por forma un conjunto de vectores, es necesario seleccionar uno como patrón a buscar y es este mismo el que se compara con todos los encontrados. Como resultado de esto se obtiene una colección de **C**, y por medio de su valor, se observa que existen algunas clases agrupadas alrededor de cero. A partir de este análisis se podrán establecer los **Coûts** de comparar los vectores que se consideran como un patrón dentro del **Espectro de Transmitancia**.

El desarrollo de un algoritmo basado en **PD**, para la comparación de señales, tiene como objetivo encontrar dos métricas llamadas: **Coût** por comparación, **C**, y otro atribuido a su semejanza, **S**. La primera da una medida de la similitud en amplitud de las señales comparadas; la segunda tiene relación con la forma de las mismas, en la duración de sus tiempos de subida y bajada. En función de los valores obtenidos con estas métricas, se

determinará si dos firmas espectrales, poseen un parentesco y cuantificar el mismo.

Como los vectores, que representan una señal que pertenece a una firma espectral, están conformados de 300 a 600 elementos, el algoritmo realizará un máximo de  $2 \cdot 600^2$  operaciones, un aproximado de 720 mil operaciones. Para realizar esto no es necesario ningún procesamiento previo a la señal. Sin embargo, un problema que presenta la comparación por PD es que  $C$  depende de la amplitud de los vectores comparados, por lo que se debe de encontrar una forma de normalizar los Coûts, debido a que si las señales se normalizaran se alterarían sus formas y entonces la comparación no tendría valor significativo.

Entonces podemos proponer una forma particular de normalizar los Coûts, aunque pueden existir otras que sean apropiadas para comparar patrones de otro tipo de naturaleza.

El criterio para comprobar si la normalización propuesta es correcta en nuestro caso fue observar el comportamiento de  $C$  obtenido entre las señales que corresponden a la misma concentración del analito al cual se cuantificará. El Coût de comparación deberá ser cercano o tendiente a cero.

La PD también da como resultado una relación de correspondencia  $S$  entre los elementos de A y B que determina la similitud entre las formas de los vectores, se halla logrando una Trayectoria  $P$  que une la esquina inferior derecha con la esquina superior izquierda de MC con el menor Coût posible; es decir, trazando una ruta con el menor peso ponderable posible conocido como mínimo Coût acumulado, el factor  $S$  se obtiene a partir de la resta de los subíndices de los elementos  $mc_{ij}$  que forman el camino. El primer elemento de  $P$ ,  $p_1$  es  $mc_{ij}$ ,

cuando  $i = j = K$ ; los siguientes, se obtienen de la siguiente forma:

1. Seleccionar como primer elemento de  $P$  al elemento de la esquina inferior derecha de MC,  $mc_{ij}$ .
2. Hacer que  $a = i$  y  $b = j$ , es decir tanto  $a$  como  $b$  se inicializan con  $K$ .
3. Obtener el siguiente elemento de  $P$  a partir de la Ecuación 4.3.

$$p_w = \min \left\{ mc_{a-1,b-1}, mc_{a,b-1} \text{ ó } mc_{a-1,b} \right\} \quad (4.3)$$

Con  $w = 2, 3, 4, \dots N$

El siguiente elemento  $p_w$  del camino será un elemento de MC. Las coordenadas del elemento  $mc$  seleccionado en la Ecuación 4.3 son almacenadas en  $i$  y  $j$ . Estos valores se realimentan al paso 2. El proceso se detiene cuando el elemento seleccionado en la Ecuación 4.3 sea  $mc_{11}$ .

#### 4.5 FACTOR DE CORRECCIÓN PARA C Y S

El Coût, tras comparar las dos secuencias indicadas por  $mc_{ij}$ , no se debe tomar como una medida de la similitud entre los vectores A y B, ya que el resultado del Coût depende de las amplitudes de las señales comparadas. Por lo tanto, se deberá incluir un factor de corrección. El Coût corregido  $C_r$  está dado por la Ecuación 4.4.

$$C_r = C \frac{\sum_{n=1}^k |a_n| - \sum_{n=1}^k |b_n|}{\sum_{n=1}^k |a_n| + \sum_{n=1}^k |b_n|} \quad (4.4)$$

El denominador normaliza a Coût según el valor de las amplitudes de las señales. El numerador tiende a cero cuando las amplitudes de los vectores son iguales,  $C_r$  tiende a ser menor que  $C$ .



Al medir la distancia entre  $P$  y la diagonal principal de  $MC$  se podrán comparar las formas de los vectores. Si  $P$  contiene solamente los elementos de la diagonal principal, los dos vectores serán “parecidos” en forma. En este caso, los subíndices de los elementos  $mc_{ij}$  que pertenecen a  $P$  serán iguales, es decir  $i = j$ . Si los vectores A y B no son “parecidos”, o una versión a escala el uno del otro, entonces  $P$  contendrá elementos  $mc_{ij}$  con  $i \neq j$ . El valor de similitud  $S$  entre los dos vectores se obtiene de la [Ecuación 4.5](#).

$$S = \sum |i - j|; \quad \forall (i, j : mc_{ij} \in P) \quad (4.5)$$

Si  $S \neq 0$  los patrones comparados tendrán formas diferentes, y entonces deberán de compensarse. Como factor de corrección, se deberá contar el número de ocasiones en que  $i$  es diferente de  $j$ ,  $nD$ , y también el número de veces en que  $P$  presentó cambios de pendiente,  $nP$ . Finalmente, el factor de corrección para el valor de  $S$  se calcula a través de la [Ecuación 4.6](#).

$$S_r = S \frac{nP}{nD} \quad (4.6)$$

Donde  $nP$  es el cambio de pendientes en el camino  $P$ .  $nD$  es el número de veces en que son diferentes las pendientes de la diagonal de  $MC$  y de  $P$  y  $S$  es el valor de la similitud sin compensar. Al dividir  $S$  entre  $nD$  se obtiene una compensación para la longitud del camino; el factor multiplicativo  $nP$  tiende a cero cuando las rectas son paralelas. En el [Anexo 3](#) se muestra un ejemplo ilustrativo de este tipo de cálculo.

La transformación de espacio vectorial es de un vector  $N$ -dimensional a un 4-dimensional, [Ecuación 4.7](#), este nuevo vector posee características abstractas del original, con la ventaja que no es tan “pesado” para realizar un

cálculo más riguroso. Este cálculo esta contemplado realizarse por medio de [Neuronas Artificiales](#).

La transformación tan particular que se propone es de autoría para la presente aplicación.

$$V_{nD} = (v_1, v_2, v_3, \dots, v_n) \Rightarrow V_{4D} = (C, C_r, S, S_r) \quad (4.7)$$

Esta propuesta es propia del trabajo realizado y no se encontró registro de algún otro sistema de clasificación que utilice estas métricas de forma exacta para realizar este procesamiento con [Inteligencia Artificial](#). †

## SECCIÓN 5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

---

Se denomina **Inteligencia Artificial, IA**, a la ciencia que intenta la creación de programas para máquinas que imiten el comportamiento y la comprensión humana. La investigación en el campo de la **IA** se caracteriza por la producción de máquinas para la automatización de tareas que requieran un comportamiento inteligente.

Algunos ejemplos se encuentran en el área de control de sistemas, planificación automática, la habilidad de responder a diagnósticos y a consultas de usuarios, y **Reconocimiento de Patrones**. De este modo, se ha convertido en una disciplina científica, enfocada en proveer soluciones a problemas de la vida diaria. Los sistemas de **IA** actualmente son parte de la rutina en campos como economía, medicina, ingeniería y la milicia, y se ha usado en gran variedad de aplicaciones de software.

El matemático sudafricano, **Seymour Papert**, es considerado pionero en esta ciencia.

La **IA** se divide en dos escuelas de pensamiento, la **Inteligencia Artificial Convencional** y la **Inteligencia Computacional**, en esta última se sitúa esta aplicación, la cual esta basada en la aplicación de algoritmos e implica desarrollo o aprendizaje interactivo (por ejemplo,

modificaciones iterativas de los parámetros en sistemas conexionistas). El aprendizaje se realiza basándose en datos empíricos. Algunos métodos de esta rama son:

- **Redes Neuronales Artificiales**, que son sistemas con grandes capacidades en aplicaciones de reconocimiento de patrones.
- **Sistemas Difusos**, técnicas para lograr el razonamiento bajo incertidumbre. Han sido ampliamente usados en la industria moderna y en productos de consumo masivo, como lavadoras.
- **Computación evolutiva**, aplica conceptos inspirados en la biología, tales como población, mutación y supervivencia del más apto para generar soluciones sucesivamente mejores para un problema. Estos métodos a su vez se dividen en algoritmos evolutivos, genéticos e Inteligencia colectiva.

Precisamente es una aplicación de **Redes Neuronales** la propuesta que se hace en esta investigación, debido a que la tarea asignada es el **Reconocimiento de Patrones** y la asociación de la variable de **Concentración del Analito, mg/dL de Glucosa**. Esta **Red Neuronal Artificial, RNA**, depende mucho del tipo de arquitectura modelada para lograr un desempeño eficiente que permita evaluar los resultados con tolerancia aceptable.

## 5.1 REDES NEURONALES EN LA CLASIFICACIÓN DE PATRONES

La clasificación de patrones constituye una clásica discusión en el procesamiento de señales. En este ámbito, las **Redes Neuronales Artificiales** se han aplicado logrando excelentes resultados. Las normativas, exigen ciertas propiedades que se deben cumplir para clasificar patrones <sup>[5.1]</sup>, independientemente del tipo de señal, para operar dentro de un entorno completamente dinámico de forma eficiente y en *Tiempo Real*. Algunas de las propiedades más destacadas para realizar una aplicación de este tipo son:

- **Aprendizaje no Supervisado y Adaptativo.** Este tipo de aprendizaje utiliza durante el entrenamiento un conjunto de patrones, que comprenden clases diferentes, estos son los que condicionan la calidad y desempeño de la clasificación, generalmente el algoritmo ligado a esta respuesta es de gran complejidad. <sup>[5.2 - 5.7]</sup>
- **Entrenamiento Simple.** Esta propiedad depende directamente de las propiedades de las distintas arquitecturas.
- **Escalado a Grandes Soluciones.**- El aumento en el número de clases a “aprender” ralentiza el procesamiento de nuevos patrones, ya que se han de comparar con todas las clases aprendidas antes de inicializar una nueva clase.
- **Representación Estable de Clases.**- Se trata de compatibilizar el mantenimiento de las clases aprendidas con un seguimiento de sus variaciones morfológicas y el aprendizaje de otras nuevas
- **Operación en Presencia de Ruido (Generabilidad).** Es necesario que el sistema sea lo suficientemente robusto para lograr la detección en situaciones de ruido, disminuyendo su sensibilidad a las diferencias, y reduciendo los errores de clasificación.

La consideración simultánea de varias señales independientes, es una característica necesaria para la clasificación de un patrón de entrada. Esto permite complementar la información de un canal con la asociada a los restantes.

En su mayoría, los modelos de **Redes Neuronales Artificiales** no están contruidos para el procesado de múltiples fuentes independientes. Es común encontrar como clasificadores **Multipatrón** a estructuras muy simples considerando como entradas a la red las correspondientes a todos los canales de forma simultanea; es decir, una sola red debe asociar todos los patrones de entrada, se trata de una aproximación muy poco eficiente que complica en extremo su estructura y su entrenamiento dado el alto número de entradas.

La propuesta generada con este escrito planea una aproximación más eficiente en comparación con arquitecturas básicas, que consiste en la utilización de una **Red Neuronal** para el aprendizaje de cada canal de entrada que comprende, en este caso, a un patrón de aprendizaje, junto con un módulo de integración **Multipatrón** que es el encargado de seleccionar a la clase definitiva. La utilización de redes con aprendizaje definido (**BPN**, **Hopfield**, **BAM Boltzman**, **SOM**, **RBFNN**) <sup>[5.8]</sup> requiere un entrenamiento previo al procesamiento e independiente para cada bloque destinado al aprendizaje de las clases, con el inherente gasto computacional.

En términos convencionales una sola red neuronal haría todo el procedimiento y una forma de evitar tal complejidad es dividir todo el procedimiento en pequeños segmentos procesados por redes sencillas en todo aspecto (simple, adaptable, soluciones eficientes, ejecución en tiempo real, etc.), generando en conjunto

una sinergia para la generación de la respuesta compleja que simule un proceso de carácter biológico.

### 5.2 RED NEURONAL ARTIFICIAL, PERSPECTIVA MATEMÁTICA

Una Neurona Artificial es una unidad de procesamiento de información. El modelo de Neurona, Figura 5.1, más conocido es el propuesto por McCulloch-Pitts. [5.8]. Todas las líneas correspondientes a los esquemas de Redes Neuronales sin dirección, son bidireccionales.

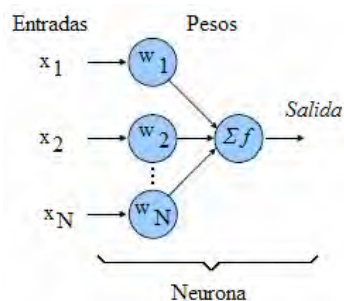


Figura 5.1 Estructura general de una Neurona Artificial.

En la Figura 5.1, puede observarse que las N señales de entrada son representadas por las variables  $x_1, x_2, \dots, x_N$  las cuales están asociadas a pesos que son representados por las variables  $w_{ji}$  que determinan el nivel de influencia de la Neurona  $j$  para la neurona  $i$ . Solo se realizan dos procedimientos para cada Neurona: suma y activación. En la primera etapa, las señales de entrada  $x_j$  y los pesos  $w_{ij}$  son combinados por una sumatoria, Ecuación 5.1

$$y_i = \sum_{j=1}^N w_{ij} x_j \quad (5.1)$$

$$x_i = f(y_i) \quad (5.2)$$

Donde  $y_i$  es la respuesta interna de la Neurona  $i$ . En la segunda etapa la salida de la Neurona es generada a

través de la aplicación de una función llamada de Activación, Ecuación 5.2, la cual es la que dirige con mayor ponderación el tipo de respuesta generada, modelando incluso comportamientos no lineales. La salida de una neurona puede ser la entrada de otra. Generalmente, una Red Neuronal se forma por muchas neuronas de alguna forma acopladas.

### 5.3 RED NEURONAL ARTIFICIAL MULTIPATRÓN, ASPECTO FUNCIONAL DE DISEÑO

En la Figura 5.2 se muestra el esquema de la Red Neuronal Artificial Multipatrón, RNAM, propuesta para este trabajo y orientada a la clasificación de entradas continuas con valores reales. Los patrones se presentan en la capa  $\alpha$  de entrada propagándose hacia la capa  $\beta$

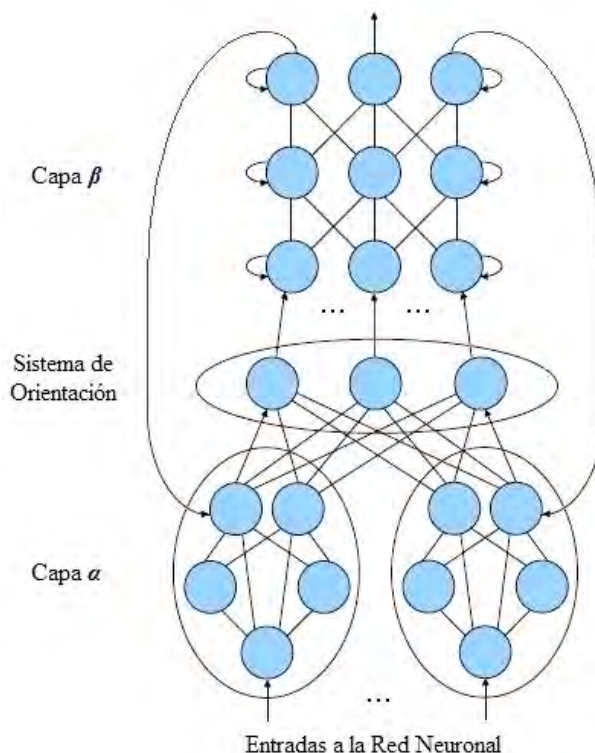


Figura 5.2 Esquema de RNAM.

calculándose una medida de **Pertenencia** con las clases aprendidas por la red, representadas por las diferentes unidades de  $\beta$ . Cada una de las entradas compete para lograr el mayor grado de **Pertenencia** como representante de la clase que posee un mayor **Grado de Membresía** con la nueva entrada del sistema. El patrón representante de la clase ganadora se propaga hacia  $\alpha$ , calculándose en sus unidades la **Pertenencia** con la entrada y determinándose si esta tiene un “**Grado de Membresía**” suficientemente alto, es decir “**Resonancia**”.

De no haber **Resonancia** se inhabilita la unidad ganadora para que compita, hasta elegir a una nueva ganadora, con la consecuente repetición del proceso, hasta alcanzar la **Resonancia**. Si a pesar de esto no se elige a nadie, finalmente se inicializa una nueva unidad de la capa  $\alpha$  a la que se asocia el patrón de entrada. Cuando se determina la clase con el mayor **Grado de Membresía**, se hace una integración dinámica de todos los valores evaluados de forma que el sistema modifica la clase con mayor **Pertenencia** para lograr reconocimiento posterior.

#### 5.4 RED NEURONAL ARTIFICIAL MULTIPATRÓN, EJECUCIÓN

Cuando se presenta un patrón a la entrada del clasificador, se compara con los asociados a las distintas clases, de su similitud con cada una de ellas. Se realiza un agrupamiento de la información, determinando la

clase que representa la mayor similitud global (considerando todos los canales) con la entrada. En seguida, se calcula una métrica para diferenciar las clases que no causaron **Resonancia** en el sistema, se actualizan los pesos a la clase resonante. De no ser así, se repite la comparación con todas las clases existentes, creándose una nueva clase al no existir **Resonancia** con ninguna anterior. De esta forma **RNAM** procesa varios patrones independientes de forma simultánea, haciendo

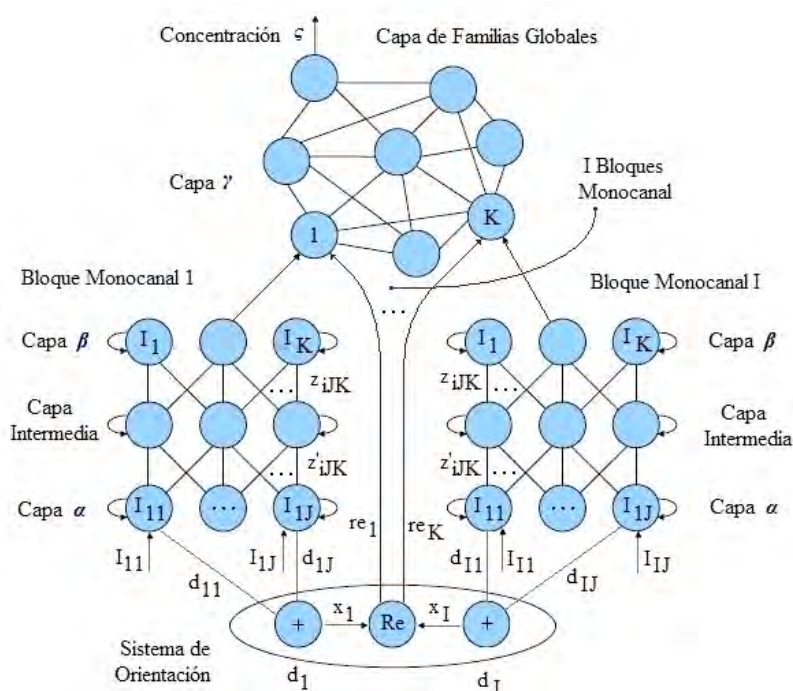


Figura 5.3 Esquema de la Red Neuronal Artificial Multipatrón, RNAM.

una **Clasificación Multipatrón**). La Figura 5.3 muestra el esquema completo de esta propuesta.

##### 5.4.1 PROCESADO ASCENDENTE EN UN BLOQUE MONOPATRÓN.

Las entradas  $I_{ij}$  ( $i = 1, \dots, I; j = 1, \dots, J; I_{ij} \in [0, \zeta]$ ; con  $\zeta$  como número finito) se presentan en las unidades de la

capa  $\alpha$  ( $I$  es el número de canales, y  $J$  el número de entradas en cada canal). Las unidades de  $\alpha$  las propagan hacia  $\beta$ , a través de las conexiones bidireccionales mostradas en la Figura 5.4 y Figura 5.5. En la Figura 5.4 se muestran las conexiones de la unidad  $j$  de  $\alpha$  las cuales son las entradas externas  $I_{ij}$  y conexiones bidireccionales hacia  $\beta$ . Cada unidad de la capa  $\beta$  es la representante local de una de las clases aprendidas.

Los pesos de las conexiones bidireccionales desde la unidad  $j$  de  $\alpha$  a la unidad  $k$  de  $\beta$  son  $z_{ijk}$ , y almacenan un promedio de los patrones asignados a la clase  $k$ . La salida de la unidad  $k$  de  $\beta$  en el bloque  $i$  (Figura 5.5) se determina mediante la Ecuación 5.3



Figura 5.4 Conexiones de una unidad de la capa  $\alpha$ .

$$T_{ik} = f(I_i, z_{ik}); \quad i = 1, \dots, I; \quad k = 1, \dots, K \quad (5.3)$$

Donde  $I_i$  es el patrón de entrada,  $z_{ik}$  es el vector de pesos de la unidad  $k$ , y la función  $f$  es la medida de la **Pertenencia** entre ambos vectores. Esta expresión depende de la aplicación de cada entrada que se presenta a la red (señal de entrada, vector de características o señal transformada como ya se ha nombrado en este escrito). No obstante,  $T_{ik} \in [0, \zeta]$ , para que las entradas de  $\beta$  se encuentren restringidas a un rango finito sin acotación.

#### 5.4.2 PROCESO COMPETITIVO EN LA CAPA GLOBAL $\gamma$

La capa global  $\gamma$ , parte superior de la Figura 5.3, está integrada por  $K$  unidades, cada una es la representante global de todos los canales. La Figura 5.5 muestra las  $I$  entradas, de valor  $T_{ik}$ , desde las unidades  $\beta$  asociadas, que se suman para obtener la **Pertenencia** global, Ecuación 5.4.

$$P_k = \sum_{i=1}^I T_{ik} \quad (5.4)$$

El mecanismo de competición se implementa por medio de conexiones inhibitorias laterales entre las unidades de  $\gamma$  (con pesos de  $\omega_i \approx -0.01$ ) y autoconexiones de reforzamiento (con pesos de  $\omega_r \approx 1$ ).

La unidad  $k$  de  $\gamma$  está identificada por su actividad interna,  $Y_k$ , y su salida  $U_k \in [0, 1]$ . La evolución temporal de  $y_k = y_k(t)$  en el proceso competitivo viene dada por la Ecuación 5.5.

$$y_k(t+1) = \begin{cases} (1 - re_k)P_k & t = 1 \\ (1 - re_k)[\omega_r y_k(t) + P_k - \omega_i \sum_{i \neq k}^K y_i(t)] & t > 1 \end{cases} \quad (5.5)$$

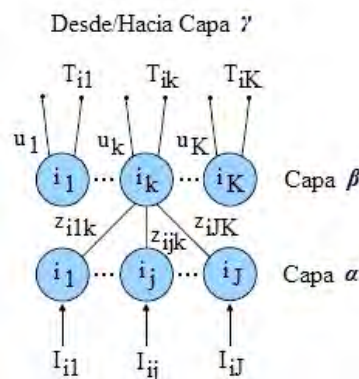


Figura 5.5 Propagación ascendente en un bloque. Sólo se han dibujado las conexiones correspondientes a la neurona  $k$  de  $\beta$  en el bloque  $i$ .

En esta expresión  $re_k$  es la señal de desactivación de una unidad de  $\gamma$ , que toma valores binarios, donde “1” permite desactivar las **Neuronas**. Esta señal procede del sistema de orientación. En la suma intervienen dos sumandos positivos y uno negativo: el sistema evoluciona de modo que la unidad con mayor entrada  $P_k$  inhibe a las demás, por tener mayores términos excitados y menor término inhibitorio. Después de un periodo transitorio, se alcanza un estado estacionario en que todas las unidades se hallan desactivadas ( $u_k = 0$ ) salvo la que tiene entrada máxima ( $u_k = 1$ ).

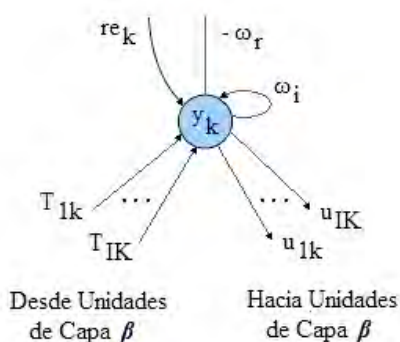


Figura 5.6 Conexiones de una unidad de Capa  $\gamma$

#### 5.4.3 PROCESADO DESCENDENTE DEL BLOQUE MONOPATRÓN

Determinada la ganadora ( $k^*$ ) en  $\gamma$ , las salidas  $u_k = \delta_{kk^*}$  sus unidades se retroalimentan hacia la capa  $\beta$ , determinando sus actividades  $\omega_{ik} = u_k = \delta_{kk^*}$  (Figura 5.7). Las actividades  $\omega_{ik}$  se propagan a la capa  $\alpha$ , generando las entradas  $v_{ij}$  ( $j = 1, \dots, J$ ) a la unidad  $j$  de  $\alpha$ , dada por la Ecuación 5.6

$$v_{ij} = \sum_{p=1}^K z_{ijp} \omega_{ip} = \sum_{p=1}^K z_{ijp} \delta_{pk^*} = z_{ijk^*} \quad (5.6)$$

El vector  $v_i = (v_{i1}, \dots, v_{iJ}) = (z_{i1k^*}, \dots, z_{iJk^*})$  es el valor esperado de la clase ganadora en el canal  $i$ . Cada unidad de  $\alpha$  tiene una salida descendente, a través de la cual

transmite la cantidad  $d_{ij} = g(I_{ij}, v_{ij})$  ( $j = 1, \dots, J$ ), que representa una medida normalizada en  $[0,1]$ , de la diferencia entre el patrón de entrada y el valor esperado de la clase ganadora para la entrada  $j$  en el canal  $i$ .

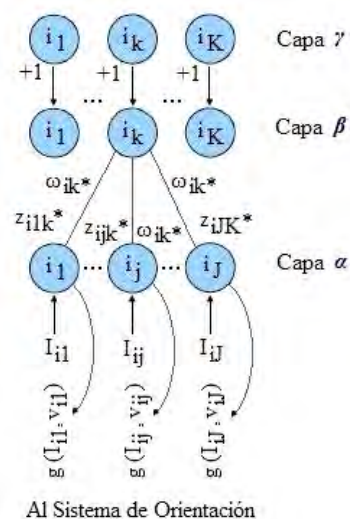


Figura 5.7 Programación descendente a la salida de  $\beta$

#### 5.4.4 SISTEMA DE ORIENTACIÓN

La tarea de este bloque es evaluar la diferencia entre la entrada y el valor esperado, en la Figura 5.3 puede apreciarse su estructura. Las entradas provenientes de bloques **Monopatrón** se suman en los nodos, obteniéndose las cantidades de la Ecuación 5.7

$$d_i = \sum_{j=1}^J d_{ij} \quad (5.7)$$

Donde  $d_i$ , es a diferencia local en el canal  $i$ . El sistema integra las diferencias  $d_i$  para los diferentes canales y obtiene una diferencia global, determinando si es suficientemente baja para producirse **Resonancia**. Para esto se ponderan las diferencias locales: la ponderación (**Coût**, como en el caso de la **PD**) es mayor en el canal



cuya selección coincide con la decisión global (competición en  $\gamma$ ). De lo contrario, en un canal con diferencias altas se esta contradiciendo la predicción global, lo que supone que la calidad de la señal es baja; es entonces cuando se le asigna un **Coût** menor que al resto de los canales. De esta forma la Diferencia Global se define como la interpretada por la [Ecuación 5.8](#).

$$d = \sum_{i=1}^I x_i d_i \quad (5.8)$$

En esta expresión  $x_i$  representa el **Coût** hacia el canal  $i$ . Esta magnitud se compara con la “**Vigilancia Global**”  $p_g$ , un parámetro intrínseco del sistema, que determina la máxima diferencia aceptable para una asignación **Entrada-Patrón**:

- Si  $d < p_g$ , hay “**Resonancia Global**” **Patrón-Clase**. La situación se mantiene estable mientras no cambie la entrada ascendente (**Patrón de Entrada**) y la descendente (**Valor Esperado para la Clase Ganadora**). En cada bloque **Monopatón** los pesos de las conexiones entre  $\alpha$  y la representante local de la clase resonante se modifican adaptándose  $\phi$  a la entrada con la que se ha alcanzado Resonancia. Esta actualización esta limitada a las conexiones entre las capas  $\alpha$  y las representantes locales de la clase resonante, lo cual, como se comentó, permite el aprendizaje de las clases nuevas sin deteriorar las ya existentes. La actualización de los pesos viene dada por la [Ecuación 5.9](#).

$$z_{ijk^*}(n+1) = \begin{cases} I_{ij}(n) & n = 0 \\ A_z z_{ijk^*}(n) + A_I I_{ij}(n) & n > 0 \end{cases} \quad (5.9)$$

$\phi$  El término de esta arquitectura “**Adaptativa**” hace referencia a la adaptación dinámica a los patrones de entrada.

Donde los coeficientes  $A_z$  y los  $A_I$  se han establecido de la forma en que se logre un mayor peso a la clase ( $z_{ijk^*}(n)$ ) que a la entrada ( $I_{ij}(n)$ ), para disminuir la tasa de la evolución morfológica de la clase resonante. Posteriormente se lleva a cabo un proceso de “**Renormalización**” de los pesos, de modo que la diferencia entre sus valores máximo y mínimo se mantengan constantes. En todo momento se cumple que  $z_{ijk} \in [0,1]$ .

- Si  $d \geq p_g$ , se produce un “**Retraso**”.- El sistema de orientación inhibe la unidad de  $\gamma$  activa forzando un valor “1” para la salida  $re_{k^*}$ . Este mecanismo no tiene efecto alguno sobre las unidades no activas ( $k = k^*$ ), pero desactiva la unidad ganadora  $k^*$  hasta que se presenta un patrón nuevo en la entrada. El ciclo de búsqueda y comparación se repite hasta alcanzarse la **Resonancia Global** con alguna de las unidades ya inicializadas en  $\gamma$ . En caso de no resonar con ninguna, se inicializa una nueva unidad (si es que existe). En ocasiones, patrones de entrada pertenecientes a una misma clase producen rechazos con esta, debido a diferencias ocasionalmente altas en algún canal (producidas por la existencia de ruido en el mismo), originando varias clases bastante parecidas entre si. Esta situación de redundancia de clases reduce significativamente la eficiencia de **RNAM** para la representatividad de las morfologías aprendidas.

#### 5.4.5 INICIALIZACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL **Coût** EN LOS DIFERENTES CANALES

La inicialización de los pesos  $x_i$ , identificados con los factores de **Coût** asociados a cada canal, se realiza asignándoles valores a todos. Con la restricción de que su suma sea la unidad, [Ecuación 5.10](#)



A partir de ahí se inicia un proceso continuo de ajuste de **Coûts**, en un intento de preservar los canales con las señales que presentan las mejores condiciones para llevar a cabo la clasificación, de esta forma, se atenúan los efectos del ruido en la creación de clases nuevas, normalmente redundantes.

$$x_i(0) = \frac{1}{I}; \quad i = 1, \dots, I \quad (5.10)$$

Si  $d_i$  es muy alta, podemos decir que el patrón de entrada no pertenece a la clase ganadora y por lo tanto, no se varía el **Coût**. Esta actualización sólo se realiza durante la primera comparación **Patrón-Clase**, para evitar múltiples variaciones en los **Coûts** con cada patrón de entrada. La expresión para actualizar los **Coûts** es la **Ecuación 5.11**.

$$x_i(n+1) = \Theta\{x_i(n) + \Delta x_i[d_i(n)]\} \quad (5.11)$$

Donde  $d_i(n)$  representa la diferencia local en el canal  $i$  para la primera clase ganadora en la presentación del patrón de entrada  $N$ -ésima. La función  $\Theta$  mantiene los valores de **Coût** en el rango establecido, y  $\Delta x_i(d_i)$  determina el incremento en  $x_i$ , según la **Ecuación 5.12**, ejemplificando lo anterior.

$$\Delta x_i = \Delta x_i(d_i) = \begin{cases} \Delta x & 0 \leq d_i < \delta_1 \\ 0 & \delta_1 \leq d_i < \delta_2 \\ \Delta x - & \delta_2 \leq d_i < \delta_3 \\ 0 & \delta_3 \leq d_i < 1 \end{cases} \quad (5.12)$$

El clasificador **Multipatrón** de patrones, basado en una aproximación conexionista de características de otras **Redes Neuronales Artificiales** realiza una clasificación dinámica y **Adaptativa** de los patrones de entrada, integrando información procedente de múltiples canales de señal, presentando tolerancias a fallos y ruido.

La **RNAM** no solo aprende clases por medio de **Coûts** hacia los diferentes canales, sino que también aprende a ponderar selectivamente los resultados locales en la valoración **Multipatrón**. Logrando la meta de evitar la influencia de la variabilidad de la señal (ruido) en ciertos canales sobre los resultados de la **Clasificación Global**.

Ahora bien, en ciencias aplicadas un “**Modelo Matemático**” es una traducción de la realidad física para poder aplicar los instrumentos y técnicas de las teorías matemáticas para estudiar el comportamiento de sistemas complejos, y posteriormente hacer el camino inverso para traducir los resultados numéricos a la realidad física. Generalmente se introducen simplificaciones de la realidad.

Una **Teoría** es un modelo de eventos físicos y no puede ser probada a partir de axiomas básicos. Las teorías pueden llegar a ser aceptadas si son capaces de realizar predicciones correctas.

Los seres humanos construyen teorías para así explicar, predecir y dominar diferentes fenómenos (p.ej. cosas inanimadas, eventos, o el comportamiento de los animales). En muchas circunstancias, la teoría es vista como un **Modelo** de la **Realidad**. Una **Teoría** hace generalizaciones acerca de observaciones y consiste en un conjunto coherente e interrelacionado de ideas, en un paradigma establecido que explica gran parte o la totalidad de los datos con que se cuenta y ofrece predicciones válidas verificables.

En ciencia, una **Teoría** nunca puede ser probada como verdadera porque nunca podemos asumir que se sabe todo lo que hay que saber al respecto. El desarrollo teórico y matemático de esta sección es justamente la



ejecución del [Modelo Matemático](#) que explica la interacción alcanzada con la luz y el tipo de muestra estudiada. Esta ejecución es en si una teoría que no posee ecuaciones escritas, pero igual o mas efectiva que estas para algunos casos, brinda resultados verificables y modela la concentración de [Glucosa](#) en el cuerpo humano, fenómeno que depende de un sinnúmero de variables.

De allí, la elección de la [Teoría de Inteligencia Artificial](#) para proponer respuesta al conjunto complejo que se trata de comprender, la [Glucemia](#).

En el [Anexo 4](#) se muestra un ejemplo ilustrativo de en el entrenamiento de una red para el aprendizaje de un patrón comprendido como entrada y la prueba de que fue realmente aprendido. †



## SECCIÓN 6. RESULTADOS

---

A lo largo de toda esta sección se retoman conceptos teóricos generales que ya se han planteado con anterioridad, como es el caso de: aspectos de la teoría **Espectroscópica** para el desarrollo físico del sensor propuesto (en particular con el funcionamiento general del **Espectrofotómetro**), el tipo de muestreo que se realizará, el tipo de muestra con la que se trabajará (tejido), las propiedades ópticas “macroscópicas” de la muestra y teorías matemáticas fundamentales para el análisis informático. Todo para englobar los detalles que hacen funcionar el experimento realizado. De forma general, en la metodología de trabajo primero se desarrollaron las herramientas de manera aislada para evaluar el desempeño de cada segmento, y que posteriormente integraron el conjunto del sistema, tras el rediseño de cada fragmento al acoplar cada bloque. El ajuste de todos estos elementos tuvo como fin absoluto el interactuar con la muestra de **Tejido Biológico In-Vivo** e **In-Situ**, para obtener una respuesta que nos permita caracterizar la **Concentración** de **D-Glucosa** presente en el espécimen.

### 6.1 PROPUESTA DE BIOSENSOR

Como se ha mencionado, la técnica que se propone para el sensado de la muestra para considerar la **D-Glucosa** es

implementada por óptica, debido que la luz posee grandes cualidades para interactuar con un gran número de elementos. Por métodos **Espectroscópicos** se puede conocer el tipo de moléculas presentes en un espécimen al estudiarlo con radiación electromagnética.

Todos los demás aspectos redundan en **Espectrofotometría** y las **Propiedades Ópticas** que posee el material estudiado.

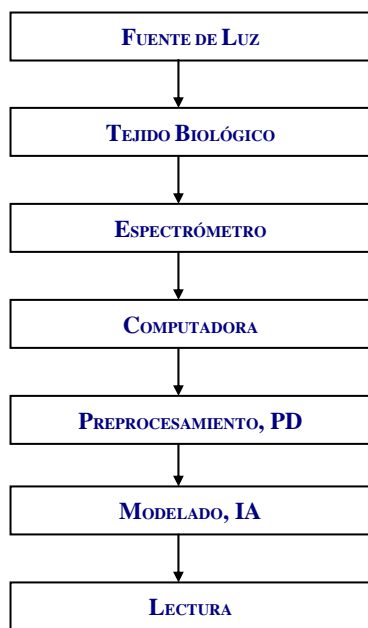
Para efecto de lograr los objetivos de trabajo, se planteó la siguiente metodología de trabajo:

### 6.2 METODOLOGÍA

- Definición del sitio anatómico para la elaboración de las mediciones.
- Modelo **Biofísico** del control de **Glucemia**.
- Estudio del funcionamiento general de un **Espectrofotómetro**.
- Obtención y preparación de muestras para experimentación **IN VITRO** por métodos **Espectroscópicos**.
- Definición de la ventana de observación para observar el fenómeno.
- Diseño de **Biosensor**.

### 6.2.1 ESQUEMA

El esquema general muestra desde la interfase lograda con la muestra de tejido que el individuo deberá colocar en el dispositivo para lograr captar la interacción luminosa con los analitos que la componen. La señal obtenida del sensor será adquirida por la PC utilizando una tarjeta digitalizadora, de este modo el sistema operativo administra el procesamiento de la señal. De modo que por medio del uso de teorías matemáticas para preprocesar la información y modelar todo el sistema, conformando un algoritmo computacional que determine la **Concentración** de  $\alpha$  - D - Glucosa en el individuo. El procedimiento se esquematiza en la **Figura 6.1**.



**Figura 6.1** Esquema a bloques del **Biosensor** de **Glucosa**.

### 6.2.2 FUENTE DE LUZ

El primer segmento esquema en la **Figura 6.1**, corresponde a una parte primordial del sistema, debido a

que es el elemento que proporciona la energía lumínica capaz de interactuar con el espécimen de análisis. La fuente luminosa depende de factores como: rango espectral de emisión, estabilidad de irradiancia entregada, voltaje de alimentación, tamaño físico, etc. En la **Figura 6.2** se muestran gráficas de diferentes fuentes luminosas.

El factor de mayor importancia es el rango espectral, seguido de la irradiancia. Antes de lograr la selección de la lámpara utilizada, se estudió el rango espectral necesario para conformar la **Ventana de Observación**.

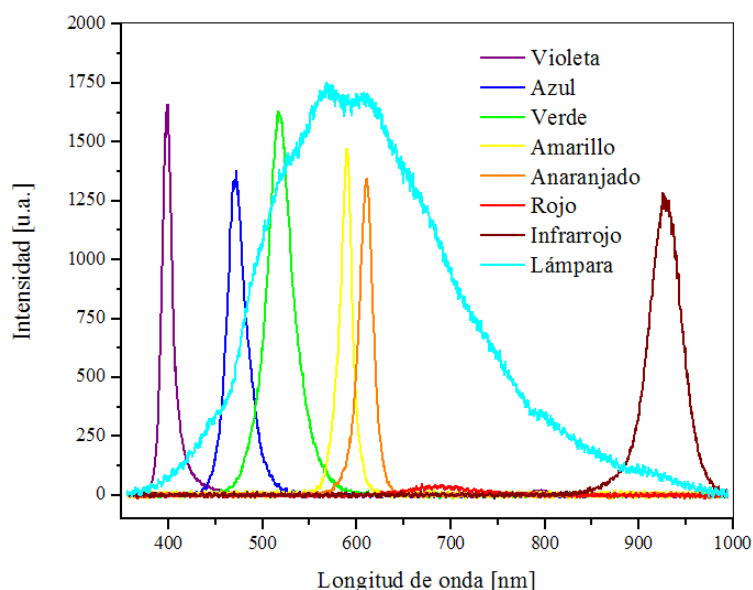
El término de **Ventana de Observación** hace referencia en este escrito, para hacer hincapié en las longitudes de onda,  $\lambda$ , entregadas por el monocromador del **Espectrofotómetro** empleado y sensadas para captar la firma espectral, en el rango donde se presenta interacción de la luz con el material analizado. Existe mucha bibliografía [6.1 - 6.3] al respecto que hace referencia a variadas técnicas que buscan la determinación de **Concentración** de **Glucosa** por métodos **No Invasivos**. En la mayoría de estos estudios previos, se encuentran reportadas **Ventanas de Observación** de 900 a 1800 nm, para el caso óptico. Pero en esta investigación se determinó una ventana de 700 a 1100 nm. El límite inferior se modificó debido a que desde 700 nm la molécula de **Glucosa** presenta interacción con la luz de estimulación, ahora bien el límite superior se restringe debido a características del propio sensor utilizado.

Con estas premisas se puede definir la lámpara utilizada. Es entendido que las lámparas de filamento tienen un gran ancho de banda espectral, no siendo igual en el caso de las fuentes de luz de semiconductores. Es un hecho que este tipo de fuentes luminosas de Tungsteno sean

utilizadas por diferentes dispositivos y aparatos de **Espectrofotometría**; en este trabajo, se aprovechan las características de una lámpara de filamento de Tungsteno a 12.5 V, donde la estabilidad luminosa de emisión esta garantizada al contar con el voltaje de alimentación sin fluctuaciones.

Para lograr tales condiciones, experimentalmente se usó una fuente conmutada de corriente.

anatómicos de fácil acceso y manipulación, partes anatómicas con espesor menor a diez milímetros (debido al esparcimiento de la luz), excelente irrigación debida a vasos sanguíneos, número finito en los tejidos conforman a esa región anatómica, características físicas (como es el caso de dimensiones) independientes del índice de masa corporal, control de temperatura relativo (que no dependa de factores externos), etc. Las características limitan los sitios anatómicos a estos:



- Piel.
- Esclerótica del ojo.
- Iris y estrato córneo.
- Párpados.
- Hendiduras nasales.
- Labios.
- Mucosas.
- Mejilla.
- Tímpano del oído.
- Lóbulo de la oreja.
- Cartílago de la oreja.
- Ortejos.
- Palma de la mano.
- Tejido interdigital.
- Dedos, entre otros.

**Figura 6.2** Espectros de emisión de fuentes luminosas: LEDs de colores y lámpara de Tungsteno. Curvas obtenidas de un espectrómetro **OceanOptics B4000**.

### 6.2.3 TEJIDO BIOLÓGICO

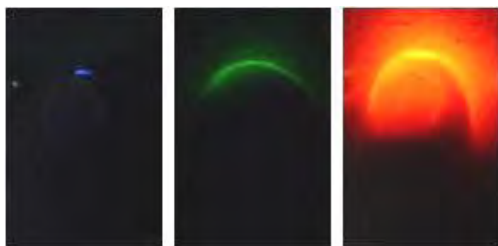
El Tejido Biológico, corresponde a la parte anatómica del cuerpo donde a partir de la interacción con luz, se realiza el sensado de la señal. Existen muchas regiones en el cuerpo donde se puede lograr, relativamente, una “buena” medición, con modestas restricciones, sitios

Los dedos tienen muchas ventajas comparativas con otras áreas, ya que al tener físicamente un trabajo rutinario y control muy delicado para ciertas tareas, tienen excelente irrigación sanguínea, en particular el pulgar y músculos que lo mueven: primer interóseo dorsal, abductor corto y flexor común.

La desventaja es que se componen por una amplia variedad de tejidos como: piel, músculo, hueso, cartílago, venas, arterias, nervios, tendones, ligamentos, entre otros. Además de características que saltan a la

vista respecto a la piel, como pigmentación, grosor, disecación (resequedad), arrugas, vellosidad, etc. particulares de cada individuo.

En la [Figura 6.3](#) se observa la interacción de luz a distintas longitudes de onda con la muestra de tejido del espécimen de análisis. Se puede corroborar a simple vista que la iluminación rojiza traspasa con mayor facilidad el tejido vivo, manteniendo en pie la teoría que indica las longitudes de onda que producen [Acoplamiento Vibrónico](#) <sup>[6.4]</sup> con los enlaces moleculares que componen a las moléculas de la muestra.



[Figura 6.3](#) Interacción luminosa con el dedo a diferentes colores. El color azul es casi [Absorbido](#), mientras que el rojo muestra una mayor [Transmitancia](#).

El experimento consistió en colocar LEDs ultrabrillantes de color azul, verde y rojo, en una perforación dentro de una superficie, para que al colocar el dedo sellara la cavidad y observar la transmisión luminosa, la conclusión es que la [Ventana de Observación](#) es del rojo, 700 nm; al infrarrojo, 1100 nm limitada por la respuesta fonónica de la muestra en Absorción del Infrarrojo.

### 6.2.3.1 $\alpha$ - D - GLUCOSA

Para interpretar el tipo de analito que se identificará, se debe conocer antes; es decir, ¿qué tipo de Glucosa?, ¿dónde se encuentra?, ¿cuáles son sus enlaces

químicos?, etc. Características básicas que deben considerarse para el desarrollo experimental.

Como un constituyente de nuestros alimentos, la [Glucosa](#) o azúcar como comúnmente se nombra, forma parte de uno de los tres grandes grupos de los componentes alimenticios: carbohidratos, proteínas y grasas. Dentro del grupo de los carbohidratos, encontramos a los azúcares, dextrinas, almidones, celulosas, hemicelulosas y pectinas entre otras. Algunos alimentos que contienen carbohidratos son el azúcar, las frutas, el pan, el espagueti, los fideos, el arroz, el centeno, por citar algunos ejemplos.

Químicamente los carbohidratos sólo contienen [Carbono](#), [Hidrógeno](#) y [Oxígeno](#). Uno de los carbohidratos más sencillos es el azúcar de seis carbonos llamado [Glucosa](#), que no es un azúcar sino varios azúcares con estructura lineal como se puede observar en los ejemplos de la [Figura 6.4](#). Puede observarse que las diferencias entre un tipo y otro, radica en la posición de los [Hidrógenos](#) y los grupos funcionales Hidroxilo, OH dando diferencias en la solubilidad, dulzura, velocidad de fermentación, etc. La importancia de los azúcares en los alimentos estriba en que es un agente importante que al [Metabolizarse](#) produce energía aprovechada por las células.

En la [Figura 6.5](#) se muestra la estructura química del compuesto, la cual se presenta tanto en forma lineal, anillada, o de silla (seudo real). Generalmente se usa en la estructura en proyección de Haworth. En la [Figura 6.6](#) se aprecia la [Absorción](#); es importante señalar que en el cuerpo humano la  $\alpha$  - D - [Glucosa](#) corresponde a poco más del 80% de los azúcares que se encuentran en el cuerpo. Sin considerar al polisacárido [Glicógeno](#), que es la forma en que los músculos estriados guardan su reserva energética.

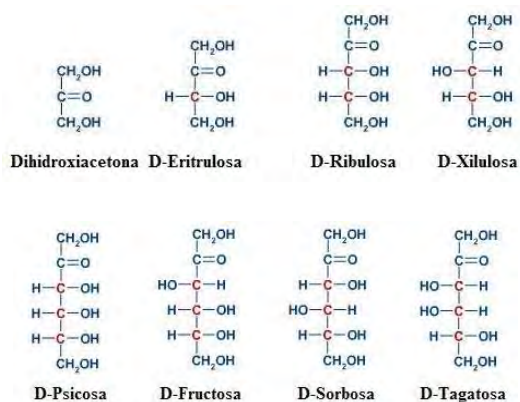


Figura 6.4a Cetosas, caso lineal.

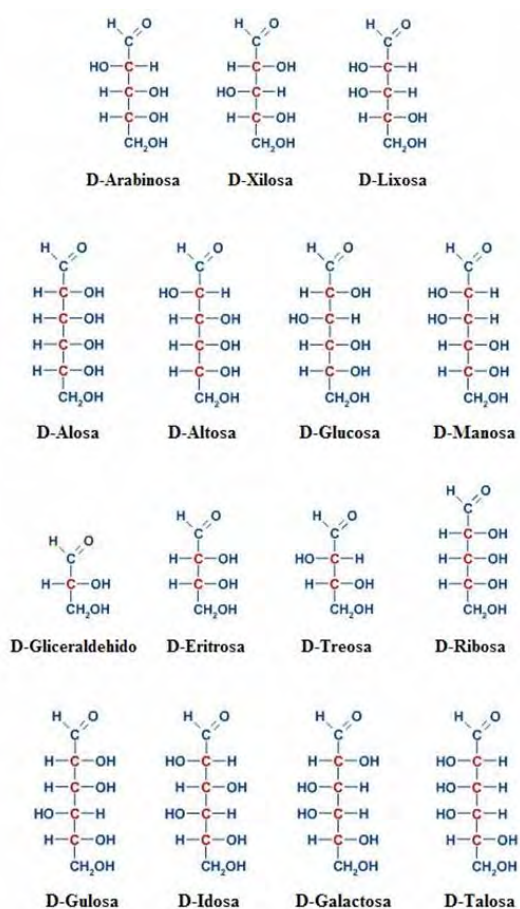


Figura 6.4b Aldosas, caso lineal.



Figura 6.4c Proyecciones Haworth de  $\alpha$ -D-Glucosa y derivados  $\alpha$ -D-Glucopiranososa y  $\beta$ -D-Glucopiranososa.

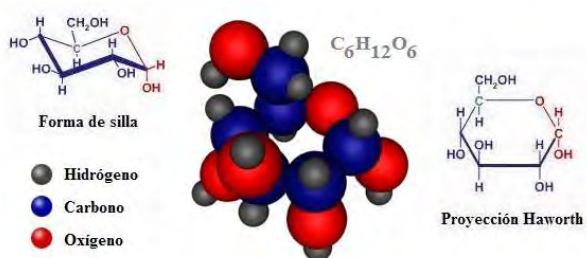


Figura 6.5 Estructura química de  $\alpha$ -D-Glucosa

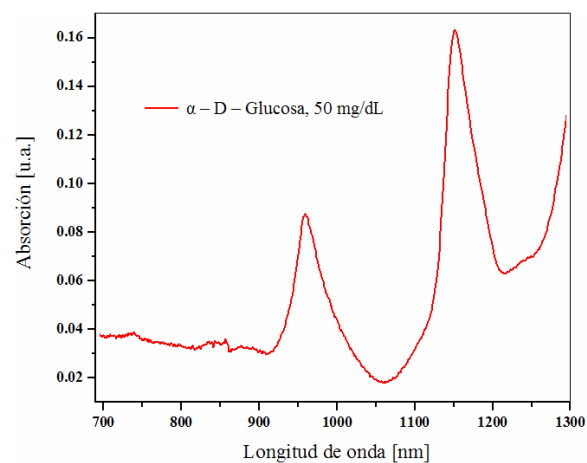


Figura 6.6 Gráfica de Absorción de  $\alpha$ -D-Glucosa en dilución de 50 mg/dL en agua tridestilada. Se aprecian los picos de Absorción en 960 nm y 1050 nm. Espectrofotómetro PerkinElmer Lambda900.



De la [Figura 6.6](#) pueden apreciarse notablemente los picos de absorción a 960 nm es asociada a los grupos **CH** y **OH**, en tanto que a 1150 nm relaciona el grupo Arilo con **CH**.<sup>[6.5]</sup>

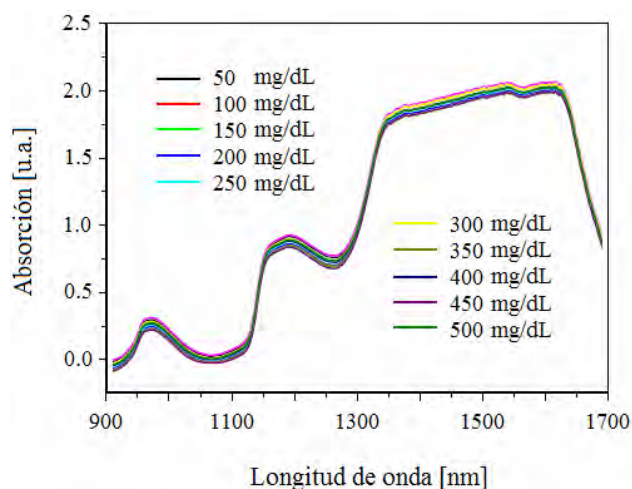
### 6.2.3.2 OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Como objetivo primordial se debe obtener el sentido de **Glucemia**, pero antes de ese punto, se debe estudiar el comportamiento de soluciones con distintas concentraciones de Glucosa por medios ópticos, por tal motivo se realizó un gran número de pruebas con el espectrofotómetro **OceanOptics B4000** y el **PerkinElmer Lambda900**, primeramente para conocer el espectro de absorción de la molécula **D-Glucosa** ( $C_6H_{12}O_6$ ), como ya se indicó, y posteriormente con soluciones de miel de fécula de maíz a distinta **Concentración** en agua tridestilada. Se eligió la miel, debido a que no solo tiene azúcares, sino también otros compuestos que de alguna forma interfieren con el muestreo, que para efecto de observar el comportamiento, es deseable.

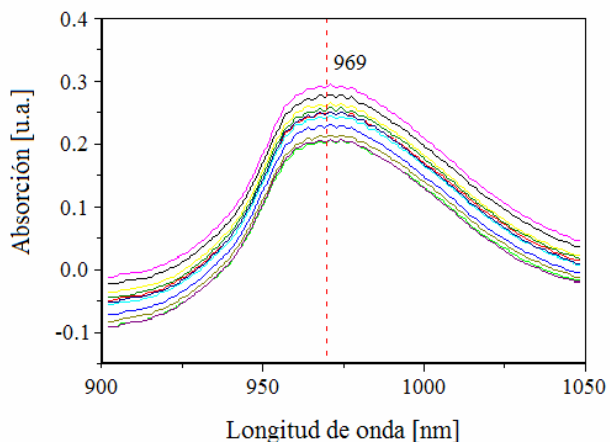
Si bien las gráficas obtenidas pueden ofrecer una idea de lo que sucede en la interacción **Luz-Materia**, esta curva distaba mucho de la realidad del problema, debido al **Esparcimiento** de la muestra. En la [Figura 6.7](#) se observa el espectro de **Absorción** de varias muestras logradas con el **PerkinElmer Lambda900** las concentraciones fueron en el rango de 50 a 550 mg/dL.

A pesar de que los picos de **Absorción** no pertenecen a la **Glucosa**, sino a la **Fructosa**, en la [Figura 6.4](#) puede verificarse que tienen el mismo número de enlaces, por lo que se trata de la misma firma espectral autógrafa. El evento que se esperó observar es que las líneas de **Absorción** estuvieran correlacionadas con los niveles de **Concentración**, es decir, que al aumentar este último

valor la intensidad de la gráfica aumentara, pero no se obtuvieron estos resultados. Ocasionado por un error de la técnica, ya nombrado pero vale la pena volver a mencionar: *“Cuando hay muy poco analito, entonces muy poca Absorbancia; casi toda la luz incidente atraviesa la muestra y llega al detector. Entonces el detector espectrométrico esta en la zona de saturación y no aprecia bien pequeñas variaciones en la Absorción.”*



**Figura 6.7a** Absorción de varias concentraciones de **Fructosa** en agua tridestilada. **OceanOptics NIR256**.



**Figura 6.7b** Rango espectral de 900 a 1050 de la [Figura 6.7a](#). Las concentraciones son las mismas.

Una observación peculiar es que los picos de **Absorción** de la **Glucosa**, **Figura 6.6** y los obtenidos a partir de miel diluida **Figura 6.7**, no concuerdan, los últimos están corridos a la derecha, de 960 a 970 y de 1150 a 1200 respectivamente, ocasionado por la interacción entre otros grupos químicos que no se consideraron en el último de estos experimentos.



**Figura 6.8** Obtención de muestras de Laboratorio.

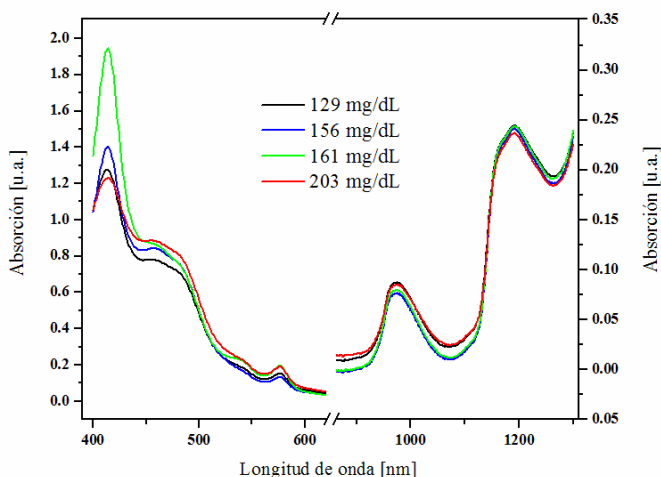
Para un experimento más acorde a la realidad, se consideraron muestras de plasma sanguíneo, estas muestras biológicas de tejido sanguíneo evaluadas en las pruebas, fueron obtenidas del Laboratorio Clínico del **ISSSTE** León Guanajuato como resultado de pruebas de “**Tolerancia a la Glucosa**” y “**Análisis de Glucosa Postpandrial**”.

Estos estudios tienen como objetivo el obtener la glucemia del paciente. Antes de la prueba se prepara al tubo de ensaye agregándole una sustancia anticoagulante y antibacterial, para evitar la **Desnaturalización** de las moléculas de **D-Glucosa**, una vez ya agregándole el tejido sanguíneo, a causa de bacterias o microorganismos que metabolizan el energético. Así también se colocó en el tubo de ensaye un tipo de cera,

que al momento de centrifugación separe, por decantación analitos pesados como glóbulos rojos, plaquetas y otros, quedando separados del plasma sanguíneo. **Figura 6.8**.

Las mediciones de concentración de Glucosa realizadas por el laboratorio tienen una confiabilidad mayor al 95%, debido a mediciones realizadas de forma directa sobre el analito, denominadas pruebas de **Química Seca**.

En las mediciones espectroscópicas realizadas con el plasma sanguíneo se observan respuestas semejantes que en las anteriores pruebas de miel diluida, no hay correlación entre la intensidad de la gráfica de **Absorción** y la **Concentración** de  $\alpha$  - **D - Glucosa**, esto se corrobora en la **Figura 6.9** donde se muestran las variaciones en la forma de curva de varias muestras de un solo paciente, las cuales tienen distintos niveles de **Glucemia**.

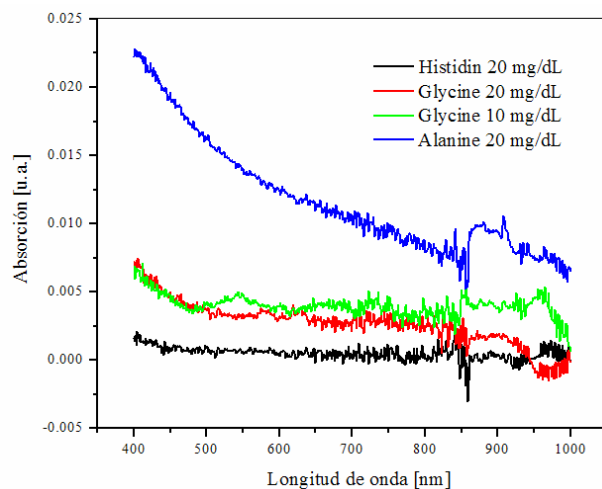


**Figura 6.9** **Absorción** en muestras de plasma sanguíneo a varias concentraciones de  $\alpha$  - **D - Glucosa**.

En estas mediciones realizadas en el plasma sanguíneo, se observan además de los picos característicos de la **Glucosa**, otras marcas espectrales que se encuentran en

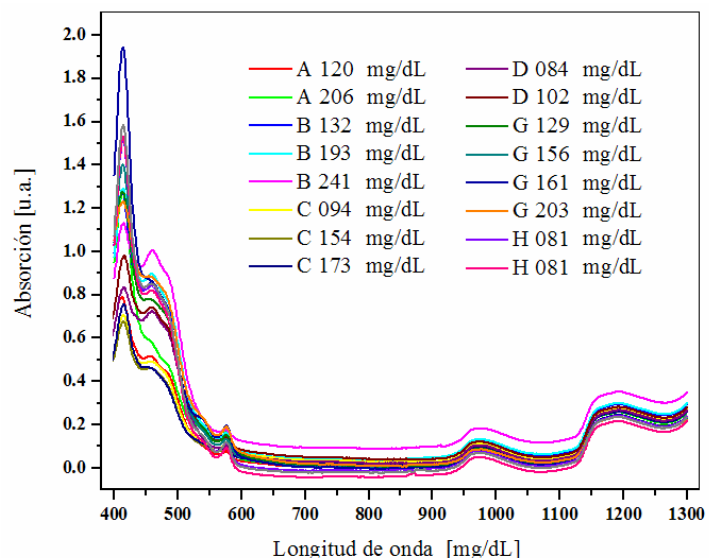
la región correspondiente al ultravioleta, posiblemente por cambios en la concentración de **Aminoácidos** plasmáticos y otros compuestos de la sangre. Algunos se muestran en la **Figura 6.10**

Al aumentar la **Concentración** de una sustancia, su espectro de **Absorción** muestre un incremento en amplitud relativa en los picos característicos del mismo analito. Es un hecho que se cuenta con variaciones en la concentración, a pesar de existir estas diferenciaciones, es difícil de corroborar a simple inspección. Si bien las curvas de la **Figura 6.9**, tienen una cierta variación, es porque no solo varía la concentración de **Glucosa** en el torrente sanguíneo, la sangre es una sustancia compleja que contiene **Proteínas**, aminoácidos en suero, y sustancias inorgánicas como: **Sodio**, **Potasio**, **Cloruro de Calcio**, **Carbonato** y **Bicarbonato**, **Hormonas**, **Enzimas**, **Lípidos**, **Aminoácidos** y **Productos de Degradación** como **Urea** y **Creatinina**, además de muchas otras sustancias como medicamentos.



**Figura 6.10** Absorción en muestras de Aminoácidos.

Otro factor que se debe considerar, es que al realizarse varias pruebas con distintos pacientes del **ISSSTE**, se concluye también que existen cambios en los espectros



**Figura 6.11** Pruebas de Espectroscopia de Absorción del Plasma Sanguíneo de varias personas.

obtenidos, por la dinámica en la **Química** sanguínea de cada sujeto, es decir, que cada individuo posee de cierta manera un equilibrio químico particular. En la **Figura 6.11** se puede observar este experimento, donde las curvas correspondientes a cada persona están etiquetadas con letra mayúscula propia.

Como conclusión general de esta parte experimental, en la **Figura 6.11**, se pueden definir rangos espectrales donde se asume un comportamiento de interés, la parte izquierda de las curvas corresponden a cambios en concentraciones de **Aminoácidos** [6,6], mientras que los picos de la derecha, en el rango de la derecha, corresponden a los enlaces químicos de los compuestos orgánicos, en particular de **Carbohidratos**, a los que pertenece la **D-Glucosa**.

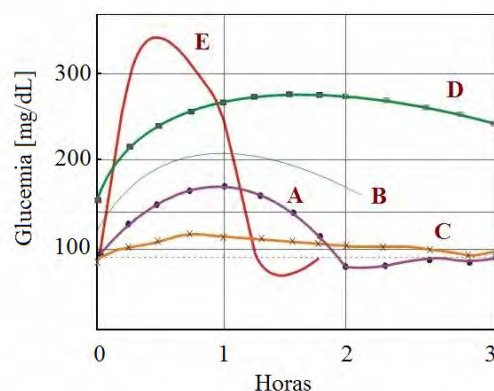
Una de las observaciones primordiales es que las curvas de **Absorción** obtenidas, por este aparato, poseen una amplitud máxima local del orden de 0.3 unidades arbitrarias, además las variaciones del offset observado en estas curvas, es debido en gran parte a las diferencias de posición de las celdas (al colocarlas en el dispositivo) al cambiar las sustancias de prueba.

Otro factor hallado fue que la reproducibilidad de los resultados solo era consistente al no mover la celda de su sitio; nuevamente debido a agentes mecánicos las curvas cambian su amplitud y un mínimo en las pendientes de las curvas. Por último y no por menos importante, los cambios de forma de las curvas se deben también al uso de celdas de cuarzo distintas (10, 5 o 1 mm), al contener un volumen diferente entregan gráficas con distintas amplitudes, sin variar la forma de la curva.

#### 6.2.4 MODELO BIOFÍSICO DE LA GLUCOSA EN SANGRE

Para mantener la concentración adecuada de **Glucosa** en la sangre, a pesar de las variaciones que se presentan debido a la ingestión de alimentos y a la actividad metabólica, el cuerpo ha desarrollado un efectivo sistema de control <sup>[6.7]</sup>. Se pueden observar algunas características de este control en la denominada **Prueba de Tolerancia a la Glucosa, PTG**. <sup>[6.8]</sup>

La concentración normal de **Glucemia** posee un rango médicamente saludable de 80 a 100 mg/dL. En la **PTG** el paciente ingiere 100 g de **Glucosa**. La concentración de **Glucosa** en la sangre es monitoreada varios minutos después de la ingestión del endulzante. Los resultados de este monitoreo se muestran en la **Figura 6.12**. La curva obtenida de la **PTG** es llamada Curva de Tolerancia a la Glucosa, **CTG**, la forma de esta curva puede mostrar parte del comportamiento metabólico de la **Glucosa**.



**Figura 6.12** Prueba de Tolerancia a la **Glucosa**. **A** Curva Normal. **B** Tolerancia a la Glucosa Perjudicial. **C** Myxoedema. **D** Diabetes Mellitus. **E** Hipertiroidismo.

El modelado de esta curva, **Ecuación 6.1**, se encuentra desarrollado en el **Anexo 2**, de forma macroscópica describe las curvas de la **Figura 6.12**

$$\delta C(t) = (\delta C)_{\max} e^{-\frac{(t-\Delta t_0)}{\tau_0(1+G_D)}} \quad (6.1)$$

Como modelo general de la **CTG**,  $C(t)$  es la concentración actual de **Glucosa**,  $\delta$  es una constante de integración del sistema,  $C_{\max}$  es la máxima concentración de glucosa alcanzada por el cuerpo, y  $G_D$  es el control derivativo del sistema. Realizando la comparación entre teoría y la realidad física del problema, la propuesta inicial es considerar las variables iniciales, por citar un ejemplo, el volumen total sanguíneo  $V$  equivale a aproximadamente 18 litros para un individuo de 70 Kg. Este volumen está constituido por sangre y fluido extracelular. De esta manera, en una ingestión de 100 g de glucosa, la elevación máxima en la concentración de glucosa podría ser  $\Delta Q/V = 100 \text{ g} / 18 \text{ litros}$ , o bien 5.56 mg/dL. El valor de  $\Delta t_0$  que aparece en la **Figura 6.13** como el tiempo en el que aparece el máximo local de la curva y es aproximadamente media hora. En este tiempo, la **Glucosa** comienza a absorberse.

El objetivo primordial de este análisis consiste en obtener el valor de  $\Delta t_0$ , con este dato se puede comprender el lapso donde se obtendrán los parámetros que el sistema aprende para obtener la **Concentración de Glucosa** de manera **No-Invasiva**.

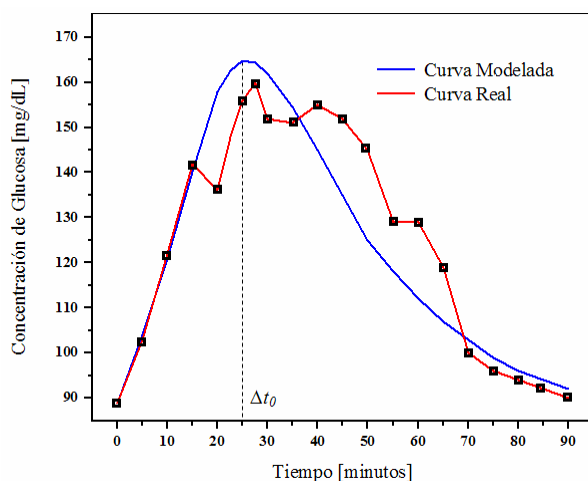


Figura 6.13 Simulación del modelo de la Ecuación 6.1

En la **Tabla 6.1** se muestran los valores de las **Glucometrías** realizadas cada cinco minutos a un individuo de 84 Kg que previamente ingirió 100 g de **Glucosa**, la curva roja de la **Figura 6.13** se obtuvo por medio del muestreo con un medidor de **Glucosa** comercial, el **Accu-Chek Sensor**, que según el fabricante [6.9] posee un 83 % de eficiencia, de allí las fluctuaciones observadas. Tras la ingesta de **Glucosa** se realiza una punción en el dedo por medio de una lanceta, para conseguir una gota de sangre, esta misma se coloca en una tira reactiva previamente colocada en el sensor, y después de 30 segundos aparece el dato de la **Glucemia**. Este proceso es completamente incómodo, ya que al realizarse la prueba se debe efectuar una punción, que en la mayoría de los casos (se realiza en la yema del dedo) la sensación es duradera. Ahora bien, la gráfica en azul representa el modelado de la respuesta a la **Tolerancia a**

la **Glucosa**, tal como se desarrolla en el **Anexo 2**. Esta curva puede corroborarse en forma y aspecto en cualquier **PTG**.

Tabla 6.1 Datos experimentales de la **PTG**.

TIEMPO [minutos]	CONCENTRACIÓN [mg/dL]
00	089
05	104
10	121
15	140
20	136
25	148
30	156
35	160
40	152
45	151
50	155
55	152
60	145
65	129
70	129
75	119
80	100
85	096

Como puede observarse en la curva modelada tanto como en la experimental se observa un lapso en donde el nivel de **Glucemia** se incrementa a una tasa constante desde  $t = 0$ , hasta  $t = \Delta t_0$ . Todas las medidas dentro de ese rango pueden utilizarse para **Entrenar** (que es el término que se utiliza para indicar el proceso mediante el cual se aprenden los patrones por el sistema inteligente) dado que existe cierta “linealidad” que aporta al arreglo de **Inteligencia Artificial** una forma más factible para la

clasificación de los nuevos patrones. La determinación del modo en que se presentan los patrones de entrenamiento es determinante para la calidad de la respuesta. Más adelante se explica este proceso.

#### 6.2.4 ESPECTROFOTÓMETRO

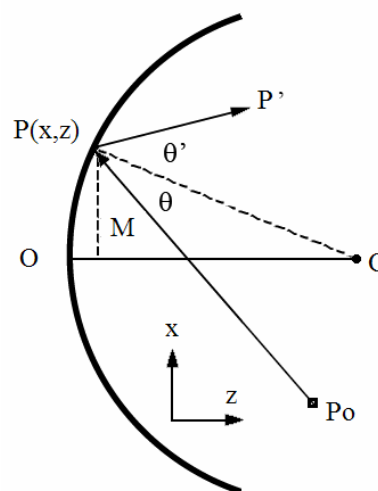
Si bien en una sección anterior ya se habló un poco de bases teóricas que explican el desempeño y funcionamiento de un [Espectrofotómetro](#), para esta parte experimental se habla más del arreglo y configuración montado para lograr la captura de datos en forma espectral. El arreglo utilizado es llamado [Círculo de Rowland](#), la característica sustancial de este arreglo es que requiere de un menor número de elementos ópticos para su funcionamiento; y por tanto facilidad en la colocación de sus partes para lograr un resultado.

Un objetivo para el desarrollo de un sistema como este, un espectrofotómetro, es para no tener dependencia de algún aparato o sistema de los laboratorios del [CIO](#). Ya que como sería natural las pruebas se desarrollan en instancias y lugares fuera de este centro de investigaciones.

La configuración del [Círculo de Rowland](#), corresponde a un [Espectrómetro](#) que utiliza como elemento dispersor una rejilla de dispersión cóncava. En este arreglo se limita la pérdida de luz que necesariamente surge cuando los rayos difractados son focalizados por medio de lentes. <sup>[6.10]</sup> La particularidad de utilizar una rejilla de dispersión cóncava, identifica la correcta localización de la entrada formada por el slit ( $P_0$ ) y la salida ( $P'$ ). Si  $P_0$  esta en cualquier parte del círculo cuyo diámetro es igual a  $R$  (el radio de curvatura de la rejilla) el cual esta localizado en el centro del círculo de la rejilla, tal como lo muestra la [Figura 6.14](#), los rayos especulares y los

dispersados en todos los órdenes serán focalizados en algún punto del mismo círculo.

La demostración matemática por medio de análisis geométrico se encuentra elaborada en el [Anexo 1](#). Se sabe que  $P'$  es la imagen de  $P_0$  en el orden  $m$  a la longitud de onda  $\lambda$ . Ya que todas las trayectorias  $P_0PP'$  son equivalentes para las diferentes longitudes de onda. De modo que todas las contribuciones en  $P'$  originadas en  $P_0$  se encuentran todas en fase, dado que los ángulos  $\theta$  y  $\theta'$  satisfacen la expresión  $(\sin\theta' - \sin\theta) = m\lambda$ .

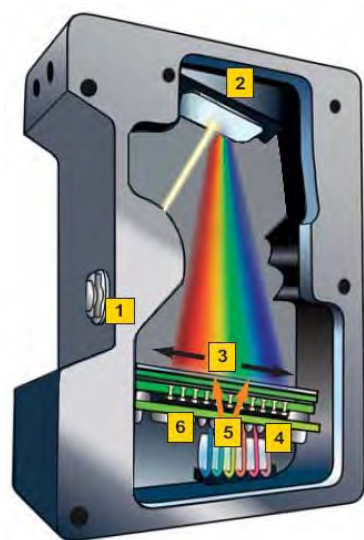


**Figura 6.14** Geometría del [Círculo de Rowland](#). C, centro del círculo de la rejilla.  $P_0$ , posición de la entrada del slit. R, radio del círculo de la rejilla.  $P'$ , lugar de salida del haz monocromático.

En el arreglo experimental, se utilizó un slit de  $100 \mu\text{m}$  de ancho en rendija y  $20 \text{ mm}$  de alto, elaborada por medio de un par de navajas. El slit se seleccionó tras probar varios de diferentes medidas ( $40, 80, 100$  y  $140 \mu\text{m}$ ) por razones de costo-beneficio entre resolución del sistema (al separar las componentes de color del haz incidente por la rejilla de dispersión) e iluminación (que



es un factor decisivo para el sensor, debido a su sensibilidad); Al tener un slit estrecho, aumenta la resolución del sistema, pero la cantidad de luz que deja pasar hacia el sensor es mínima, de modo contrario, con un slit ancho, se pierde la resolución cromática que entrega la rejilla y el sensor solo reconoce un manchón de luz. En la [Figura 6.15](#) se encuentra el esquema del arreglo óptico experimental del [Espectrómetro](#). En donde antes del Slit de entrada se presenta la fuente seguida de la muestra.

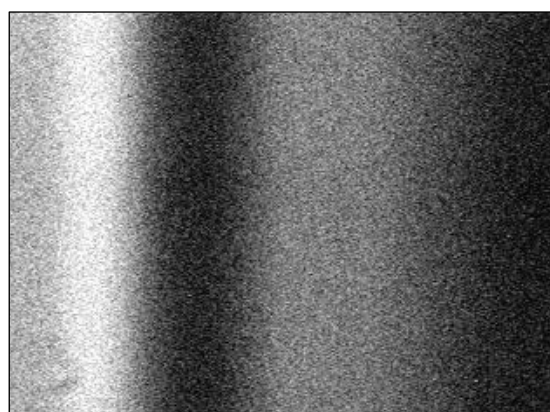


- 1 Slit de Entrada
- 2 Rejilla de Dispersión
- 3 4 5 6 Detector

[Figura 6.15](#) Esquema de un [Espectrómetro](#) en arreglo de [Círculo de Rowland](#).

También se utilizó una rejilla cóncava de cinco cm de radio y 1200 líneas por milímetro, esta rejilla es holográfica fue fabricada específicamente para el experimento, y deformada mecánicamente por medio de una moldura que prensa el material para lograr el radio de curvatura deseado.

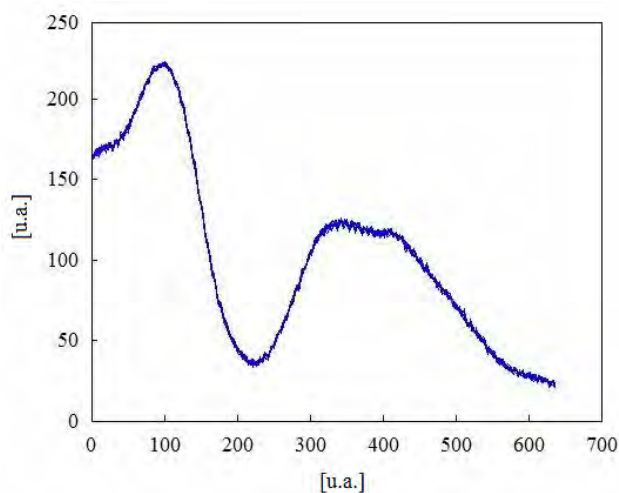
Como sensor se utilizó un [CCD WAT-120N](#), sensible al rango [IR](#), capta el rango espectral desde 420 hasta 1380 nm, el sensor requiere una iluminación mínima de 0.00002 lux con una relación señal ruido de 52 dB. Las características del [CCD](#) utilizado, es resolución de 620 x 480 píxeles, dimensión física de 3 x 4 milímetros, con tasa de transferencia de 20 frames por segundo y formato de transferencia analógico [NTSC](#) para ser compatible con [PC](#), por medio de una tarjeta digitalizadora.



[Figura 6.16](#) Imagen obtenida directamente del [Espectrómetro](#) elaborado para el desarrollo experimental de la tesis, el sistema físicamente captura la imagen.

Para el arreglo de un Espectrofotómetro se requiere de la fuente luminosa, la cual, como ya se mencionó es de filamento de Tungsteno, alimentada con 12.5 V por medio de una fuente conmutada. De esta forma al colocar la muestra biológica comprendida por el dedo (después de la fuente luminosa en la configuración de trabajo) se puede obtener una imagen por medio de la computadora, tras el ajuste que debe tenerse con los elementos de este arreglo para lograr la mejor eficiencia posible. La imagen capturada por el sistema elaborado, se muestra en la [Figura 6.16](#). Cabe destacar que el sensor de imagen de colocó de manera que captara el rango

espectral de 700 a 1100 nm aproximadamente. El cual es la [Ventana de Observación](#) ya determinada en pruebas anteriores.

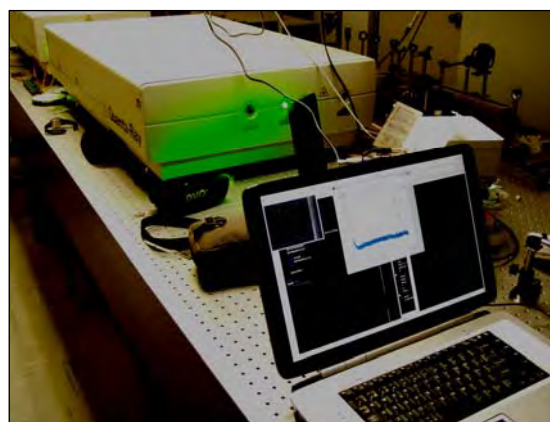


**Figura 6.17** Curva obtenida a partir del pre-tratamiento digital de la imagen captada.

Al obtener las imágenes que entrega el sistema como en la [Figura 6.16](#) se elaboró un algoritmo que interpretara la imagen como una curva de intensidades, el software usado para tal caso es MatLab ver 7.0, las curvas obtenidas son del tipo mostrado por la [Figura 6.17](#), donde aún no se cuenta con la escala de valores adecuada (calibración en lambda). Dado que la imagen de la [Figura 6.16](#) puede considerarse como un arreglo de 480 filas y 620 columnas, dicho de otra manera, se cuentan con 480 filas con 620 elementos cada una. El procesamiento consistió en sumar las filas, y promediar su valor.

Cabe señalar que el nivel entregado por el sistema tendrá una variación máxima en intensidad luminosa de 255 debido a la resolución de 8 bits entregada por la tarjeta digitalizadora de la [PC](#). Esta resolución solo permite 256 valores diferentes. Para la calibración en lambda se usó

el láser programable [MOPO](#), del laboratorio de Espectroscopía, haciendo incidir un haz láser de longitudes de onda variadas en el rango espectral de 700 a 1100 nm con un paso de avance de 50 nanómetros, con estas curvas obtenidas y un algoritmo de interpolación se encontraron las verdaderas posiciones de las longitudes de onda. [Figura 6.18](#); la nueva gráfica se muestra en la [Figura 6.19](#). Intensidad en u.a. y nm en longitud de onda.



**Figura 6.18** MOPO, prototipo de espectrofotómetro y Laptop Toshiba P25. Calibración en lambda.

La nueva información se puede interpretar de mejor forma como un espectro de [Transmisión](#) de la muestra estudiada. La respuesta general de este sistema es comparablemente mejor a la que se obtuvo por medio del [OceanOptics B4000](#). [Figura 6.20](#)

A simple inspección se puede comprobar que la curva de [Transmitancia](#) obtenida con el arreglo experimental propuesto tiene mejor calidad para lograrse un análisis superior, ya que en el rango esperado de 700 a 1100, la eficiencia cuántica al menos en el caso del sensor de cada sistema es distinta y completamente superior el propio sistema para el rango de trabajo, entendida como la [Ventana de Observación](#), 700 – 1100 nm.



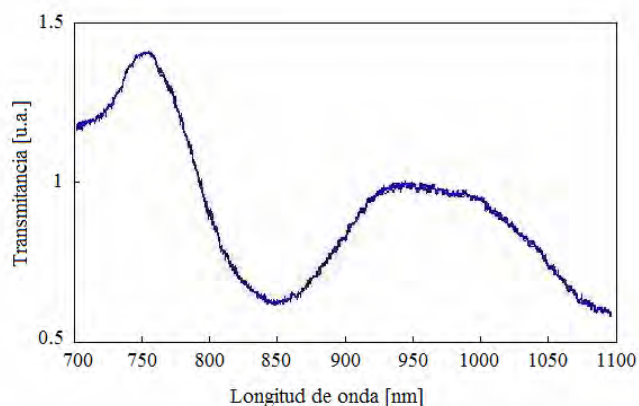


Figura 6.19 Re-escalamiento de valores de la señal captada por el sistema.

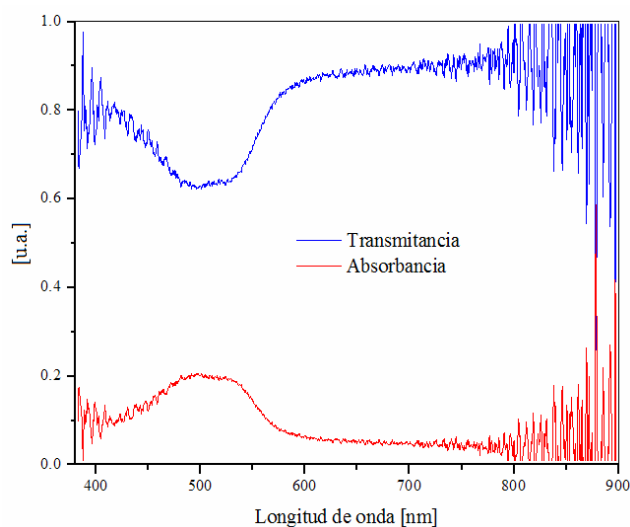


Figura 6.20 Respuesta del OceanOptics B4000 evaluando la luz transmitida por el dedo con la misma iluminaci3n reportada en las pruebas efectuadas con el prototipo dise1ado para esta tesis.

El espectro visible esta comprendido del violeta al rojo, 400 - 749 nm; en tanto que el NIR, 750 - 2500 nm. <sup>[6.11]</sup> En una mol3cula se presentan tres tipos diferentes de niveles energ3ticos: electr3nicos, vibracionales y rotacionales. Para provocar cambios en cada uno de

estos tipos de niveles es preciso utilizar diferentes cantidades de energ3a, lo que hace que sus efectos se muestren en diferentes regiones del espectro. Es por eso que al estudiar la muestra de inter3s se lleg3 a la conclusi3n que las fuentes de iluminaci3n IR, ser3an las id3neas para este trabajo. Pruebas de realizadas hace m3s de una a1o con un espectr3metro OceanOptics NIR256 muestran graficas similares que las obtenidas por el sistema elaborado para el desarrollo experimental de esta tesis. Comparativamente las Figuras 6.7b y 6.19 de 900 a 1050 son semejantes, en la primera se analiz3 el tejido interfal3ngico y en las pruebas reportadas con el sistema propio el tejido del dedo, existen diferencias sustanciales en la cantidad de tejido analizado. En el Anexo 6 se exponen fotograf3as del prototipo dise1ado y construido expresamente para este trabajo de investigaci3n comentado con la tesis.

### 6.2.5 PROGRAMACI3N DIN3MICA

Por medio de la teor3a matem3tica presentada por la PD se obtienen m3tricas de las se1ales procesadas, estas formas de medici3n cuantitativa indican una medida de "parecido" entre una se1al patr3n y otra de entrada. Por medio de estos c3lculos se obtienen cuatro valores con las que se propone hacer una transformaci3n del vector de entrada (procesamiento propuesto con esta herramienta) a otro donde se muestran sus principales caracter3sticas. Por citar un ejemplo, se analizaron por medio del OceanOptics B4000 muestras de jam3n a distintos grosores para simular la respuesta descrita por la Ley de Beer-Lambert-Bouguer, ya que al tratarse de la misma muestra y solo se esta variando el tama1o f3sico de 3sta (el espesor) son claramente observables los cambios de Transmisioncia luminosa. En la Figura 6.22 se presentan las curvas captadas por el B4000, y que fueron procesadas con PD.

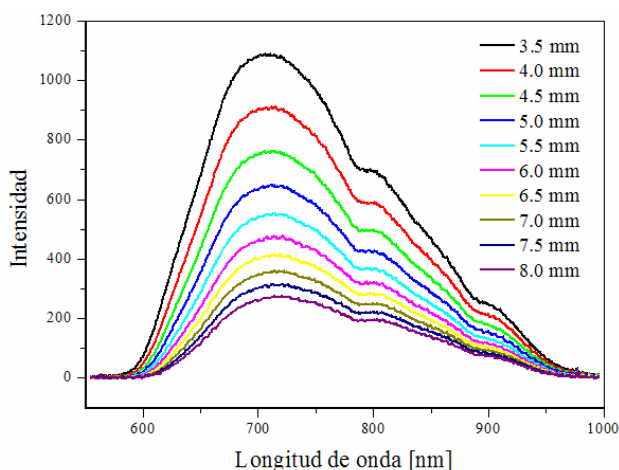


Figura 6.21 Curvas de Transmitancia de jamón a distintos espesores.

Como ya se expuso, las cuatro métricas que conforman al vector de transformación son  $C$ ,  $Cr$ ,  $S$  y  $Sr$ . La transformación consiste entonces en determinar de forma cuantitativa cual es el parecido en forma de una señal con otra, respecto a la amplitud y ancho de los picos característicos de la señal a evaluarse.

Como ya se comentó también, para lograr las cuatro métricas se requiere de la comparación de dos vectores, en la [Tabla 6.2](#) se exponen los cálculos realizados entre las curvas correspondientes al experimento. Cada una se compara con las otras nueve. En la tabla se pueden interpretar que al compararse las señales con ellas mismas, las cuatro métricas son iguales a cero, indicando que las señales son idénticas; y al incrementarse estos valores, indican que el parecido es menor.

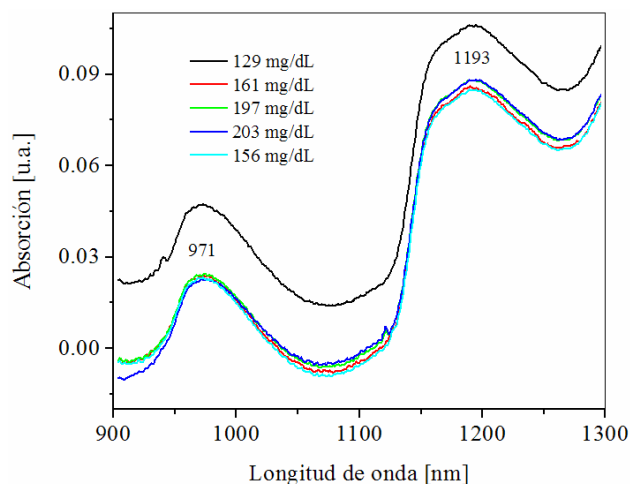
Tabla 6.2 Correlación de los datos de la [Figura 6.21](#)

A\B	J3.5	J4.0	J4.5	J5.0	J5.5	J6.0	J6.5	J7.0	J7.5	J8.0
J3.5	0 0 0 0	0.72 0.06 0 0	1.06 0.19 0 0	1.44 0.38 4 3.2	1.72 0.58 4 3.2	1.96 0.74 4 3.2	2.20 1.01 4 3.2	2.38 1.21 4 3.2	2.61 1.45 4 3.2	2.80 1.69 4 3.2
J4.0	0.72 -0.06 0 0	0 0 0 0	0.60 0.05 0 0	0.86 0.15 0 0	1.16 0.29 4 3.2	1.38 0.44 4 4	1.59 0.61 4 3.2	1.77 0.77 4 3.2	1.95 0.96 4 4	2.15 1.16 4 3.2
J4.5	1.06 -0.19 8 2.66	0.60 0.05 0 0	0 0 0 0	0.46 0.03 0 0	0.68 0.11 0 0	0.93 0.21 0 0	1.12 0.33 4 4	1.26 0.45 4 4	1.43 0.60 4 4	1.60 0.75 4 3.2
J5.0	1.44 -0.38 9 2.7	0.86 -0.15 8 3.55	0.46 -0.03 0 0	0 0 0 0	0.38 0.03 0 0	0.56 0.08 0 0	0.75 0.16 0 0	0.91 0.25 4 3.2	1.03 0.35 4 3.2	1.20 0.48 4 3.2
J5.5	1.72 -0.58 16 7.27	1.16 -0.29 9 2.7	0.68 -0.11 8 2.66	0.38 -0.03 0 0	0 0 0 0	0.30 0.02 0 0	0.47 0.06 0 0	0.61 0.12 0 0	0.76 0.21 4 4	0.88 0.29 4 3.2
J6.0	1.96 -0.78 17 7.72	1.38 -0.44 16 7.27	0.93 -0.21 8 2.66	0.55 -0.08 8 2.66	0.30 -0.02 0 0	0 0 0 0	0.25 0.01 0 0	0.38 0.05 0 0	0.52 0.10 0 0	0.67 0.18 4 3.2
J6.5	2.20 -1.01 17 9.27	1.59 -0.61 17 9.27	1.12 -0.33 10 2.72	0.75 -0.16 8 3.55	0.47 -0.06 7 2.62	0.25 -0.01 0 0	0 0 0 0	0.19 0.01 0 0	0.32 0.04 0 0	0.46 0.09 0 0
J7.0	2.38 -1.21 17 9.27	1.77 -0.77 17 9.27	1.26 -0.45 17 9.27	0.90 -0.25 9 3.6	0.61 -0.12 8 2.66	0.38 -0.05 7 3.5	0.19 -0.01 0 0	0 0 0 0	0.18 0.01 0 0	0.30 0.04 0 0
J7.5	2.61 -1.45 18 8.18	1.95 -0.96 17 7.72	1.43 -0.60 17 7.72	1.03 -0.35 16 7.27	0.76 -0.20 10 3.63	0.52 -0.10 8 2.66	0.32 -0.04 7 2.62	0.18 -0.01 0 0	0 0 0 0	0.15 0.01 2 1.33
J8.0	2.80 -1.69 24 17.45	2.15 -1.16 17 9.27	1.60 -0.75 17 9.27	1.20 -0.48 17 9.27	0.88 -0.29 16 8.72	0.67 -0.18 8 3.55	0.46 -0.09 8 3.55	0.30 -0.04 7 3.5	0.15 -0.01 0 0	0 0 0 0

Los datos presentados en la [Tabla 6.2](#) están acotados en la primer fila por los vectores que conforman a las curvas de [Transmitancia](#) desde J3.5 a J8.0 así como en la primer columna, estos términos indican la naturaleza de la muestra, por ejemplo J3.5 es del jamón a 3.5 mm y respectivamente los siguientes. Las celdas del interior de la tabla poseen la información de las cuatro métricas, como lo indica la [Figura 6.22](#). En esta tabla, se pueden notar que los valores tienden a cero cuando se comparan muestras que son “parecidas”, en la práctica fueron las curvas captadas de eventos continuos, de manera que se pueden considerar como las mismas curvas con distintos niveles de intensidad.

<i>C</i>	<i>Cr</i>
<i>S</i>	<i>Sr</i>

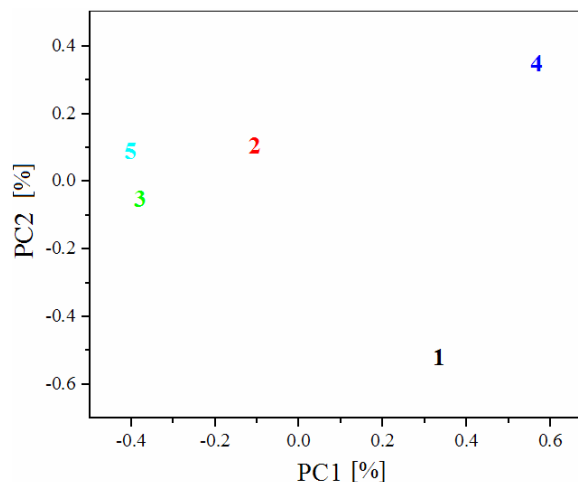
[Figura 6.22](#) Distribución de las métricas *C*, *Cr*, *S* y *Sr* de [PD](#) en las celdas de la [Tabla 6.2](#)



[Figura 6.23](#) [Absorbancia](#) de plasma sanguíneo con distintas concentraciones de [Glucosa](#).

Para efecto de demostrar la complejidad del tipo de muestras a analizar, en la [Figura 6.23](#) se exponen cinco

curvas de [Absorción](#) obtenidas de una [PTG](#), puede notarse que a pesar de tener distintos niveles de [Concentración de Glucosa](#) las intensidades no muestran una correlación entre las [Glucemias](#), inclusive la curva de concentración 129 mg/dL tiene un offset que la separa del grupo, el análisis con [PD](#), se muestra en la [Tabla 6.3](#).



[Figura 6.24](#) Resultado del análisis de [PCA](#) de las curvas mostradas en la [Figura 6.23](#). **1** 129 mg/dL. **2** 161 mg/dL. **3** 197 mg/dL. **4** 203 mg/dL. **5** 156 mg/dL, respectivamente. Análisis sin pretratamiento.

Existen otros procedimientos como lo es el análisis [PCA](#), este método consiste en simplificar el número de variables para análisis sin proponer una umbralización, dificultando la perspectiva de la cuantificación del “parecido” entre señales. El resultado por este análisis a las curvas de la [Figura 6.23](#) se observan en la [6.24](#), allí se nota que al graficar los valores bidimensionales se consigue una distribución mapeada que indica el parecido que tiene una curva con otra por medio de la distancia euclidiana entre los puntos encontrados. En el análisis hecho por medio de [PD](#), de puede obtener un histograma donde las métricas calculadas al encontrarse más cerca del origen reflejan un mayor parecido.

Tabla 6.3 Resultado del análisis de PD de las curvas mostradas en la Figura 6.23. Con  $C$  y  $Cr \times 10^{-2}$

A\B	S129	S156	S161	S197	S203
S129	0 0 0 0	3 0 0 0	8 2 0 0	3 0 0 0	6 0.1 0 0
S156	3.6 0 0 0	0 0 0 0	11.7 0 0 0	3.6 0 0 0	10 0.3 0 0
S161	8.2 0.2 0 0	11 0.5 0 0	0 0 0 0	8.1 0.2 0 0	4.5 0 0 0
S197	3.2 0 0 0	3.6 0 0 0	8.1 0 0 0	0 0 0 0	6.3 0.1 0 0
S203	6.6 0.1 0 0	0.09 0.1 2 1.3	0.04 0 0 0	0.06 0 0 0	0 0 0 0

La información que presenta la Figura 6.24 es interpretable verificando la distancia euclidiana de los puntos mapeados, uno respecto al otro, esta información no es del todo cuantitativa, debido al offset que presentan las distintas señales esta técnica no puede diferenciar estas variaciones. En el procesamiento con PD los resultados pueden representarse en forma de histograma, donde los parecidos entre señales muestran un valor, si este valor es cercano a cero indica que las curvas comparadas son similares. Figura 6.25.

En la Figura 6.25 se muestran los histogramas calculados a partir de la Tabla 6.3, la información presentada de forma gráfica indica que al obtener un valor cercano al origen las curvas comparadas son similares. Puede concluirse que la mejor forma de comparación entre curvas es la que corresponde a aquella de menor concentración de Glucosa, contra todas las restantes, debido a que en esta prueba realizada se encontró una mejor distribución ordenada respecto a los valores de concentración en forma creciente y equidistantes una de otra, tal cual se muestra en la Figura 6.25.

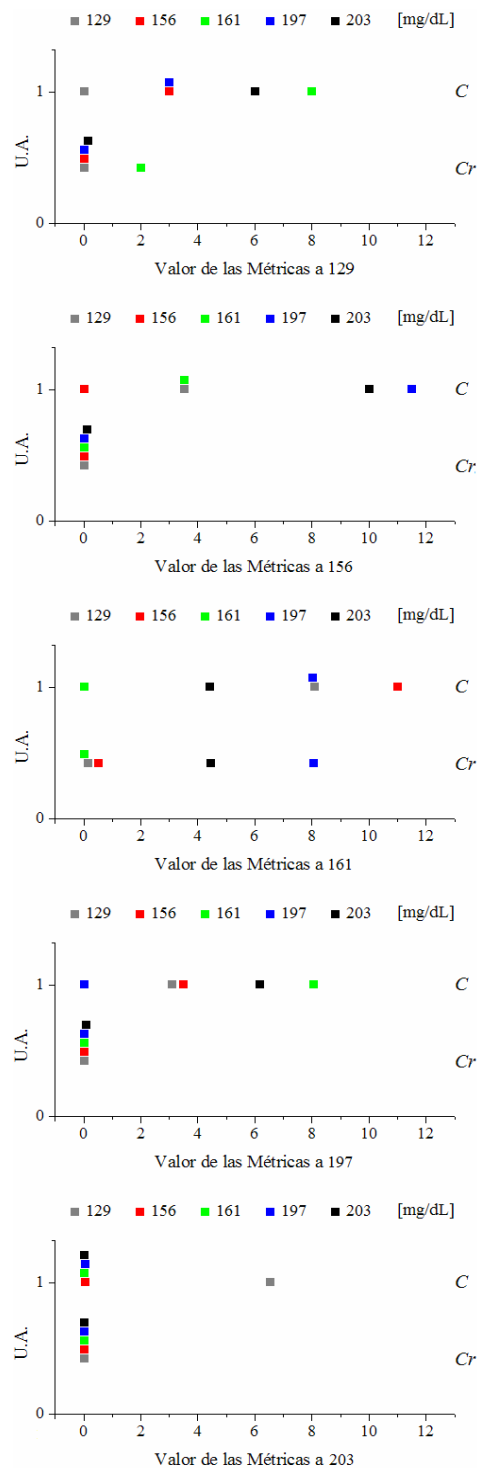


Figura 6.25 Histogramas de los valores de  $C$  y  $Cr$ .

### 6.2.6 INTELIGENCIA ARTIFICIAL

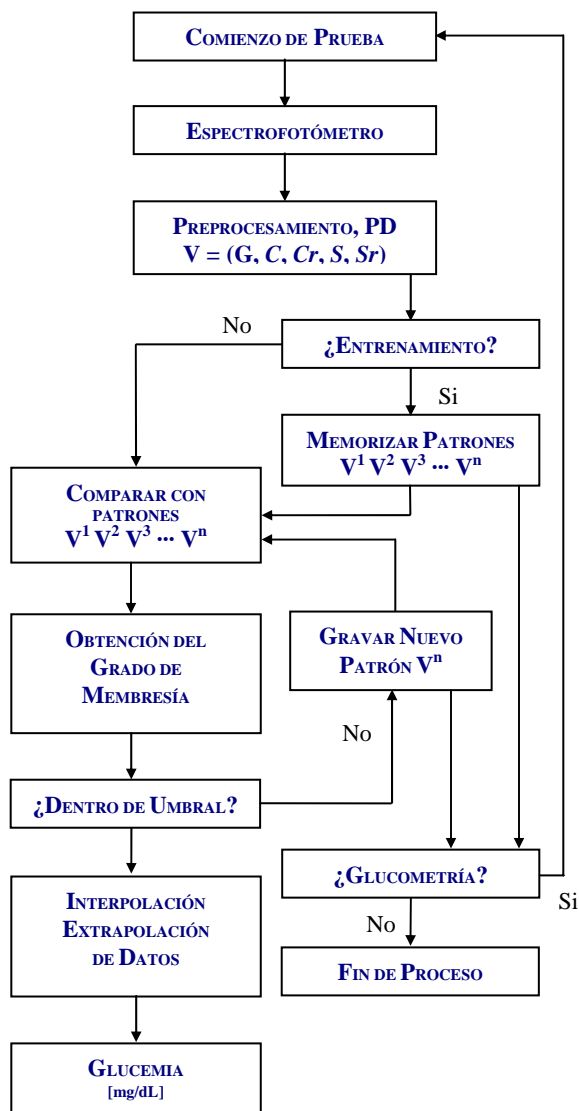
El proceso se denomina **Inteligencia Artificial (IA)** por el intento que se realiza para la automatización de esta tarea la cual requiere de “comportamiento” inteligente. El más grande objetivo por el que se eligió esta teoría, es por la eficiencia que posee en la clasificación de patrones.

Como ya se describió en la sección 5, el algoritmo para la cuantificación de la concentración de le **Glucosa**, sólo cabe resaltar algunos detalles.

En la etapa de entrenamiento-aprendizaje, que es la fase esencial del procedimiento, se utilizan curvas las cuales se obtienen por medio del espectro de **Transmisión** de la luz que pasa por el dedo, cada cinco minutos. Estas curvas-patón se obtienen por medio de la **CTG**, justo en el periodo de  $t = 0$  hasta  $t = \Delta t_0$  en este lapso el comportamiento es aproximadamente lineal, como el mostrado en la **Figura 6.13**. Al obtenerse las curvas se pre-establece como el patrón general el primero obtenido por tratarse de la curva con la menor **Glicemia** capturada, contra este patrón se comparan los demás por medio de la **PD**, y transformando los arreglos vectoriales de 620 elementos a 4, comprendidos como las métricas **C**, **Cr**, **S** y **Sr**. Al obtener los patrones se guardan en **Neuronas Artificiales**, uno en cada una; tal como se hace en el **Anexo 4**. Una vez guardado este valor en la memoria física del computador, pueden compararse los nuevos datos de entrada para sugerir un nuevo valor de **Glucemia**, siguiendo con el algoritmo implementado con **Neuronas Artificiales** propuesto.

La configuración de la red **Neuronal Artificial Multipatrón** está comentada con detalle en la sección anterior, el algoritmo puede inferirse a partir del proceso,

en la **Figura 6.26** se aprecia el diagrama de flujo del proceso artificial, este indica la forma en que se guardan los patrones y se obtiene el valor de cada **Glucometría**.



**Figura 6.26** Diagrama de flujo del proceso donde interviene la IA para determinar **Glucemia**.

La **Figura 6.26** muestra parte del proceso interno que realiza la red **Neuronal Artificial Multipatrón**, en esta

gráfica se puede comprender parte del proceso, donde al obtenerse nuevas curvas espectrales y comparándose con los patrones, se obtiene el respectivo **Grado de Membresía**, que es un valor que indica que tanto se parece la nueva curva de entrada con la usada como patrón, que indican el parecido de entre estas, este valor oscila entre cero y un número finito, el cual no es mayor a  $7 \times 10^5$ , que fue la cifra mas alta encontrada a través de la practica.

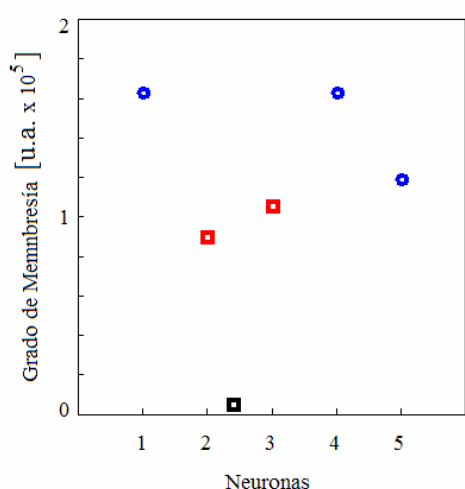


Figura 6.27 Grados de Membresía.

En la figura, se muestra el **Grado de Membresía** de la señal comprendida como entrada con los cinco patrones guardados, el algoritmo después de encontrar estos valores, los somete a competencia para determinar el mas alto, que en es caso gráfico, corresponde el valor tendiente a cero.

De este modo al asegurarse que pertenece a un umbral aceptable, definido como  $3 \times 10^5$  (de forma heurística) el algoritmo selecciona el menor y el segundo menor de su anterior o posterior inmediato (en el ejemplo de la Figura 6.27 son señalados con los cuadrados rojos) de manera que puede interpolarse o extrapolarse la nueva **Glucemia**

respecto a las que previamente se asociaron a cada una de las neuronas. Para el entrenamiento de las neuronas de la Figura 6.27 se tienen registrados los siguientes valores: Neurona 1 89 mg/dL, Neurona 2 116 mg/dL, Neurona 3 127 mg/dL, Neurona, mg/dL, Neurona 4 138 mg/dL y Neurona 5 156 mg/dL.

El valor calculado como el menor global se encuentra entre la Neurona 2 y 3 (indicado como cuadro negro) y el resultado calculado para esta prueba de Concentración de glucosa fue de 119 mg/dL, el resultado del glucómetro comercial fue de 126 mg/dL. Existe cierta correlación, aún no se precisa de cuanto es la correspondencia, la falta de tiempo impidió estudios estadísticos de las pruebas realizadas. En la Tabla 6.4 se muestran PTG realizada a tres individuos, para cada uno de los casos, se calibró el sistema.

Tabla 6.4a PTG, individuo 1.

DISPOSITIVO COMERCIAL [mg/dL] CONCENTRACIÓN	GLUCÓMETRO NO INVASIVO [mg/dL] CONCENTRACIÓN
089	084
097	114
113	124
126	121
136	113
148	157
156	142
163	153

Como se aprecia en las tablas, existe una correspondencia entre los valores del **Glucómetro Óptico No Invasivo** y en **Accu-Check Sensor**. Pero la eficiencia no ha sido calculada ni evaluada.

Tabla 6.4b PTG, individuo 2.

DISPOSITIVO COMERCIAL [mg/dL] CONCENTRACIÓN	GLUCÓMETRO NO INVASIVO [mg/dL] CONCENTRACIÓN
104	114
121	137
140	120
148	136
156	115
162	128
165	166
160	149

Tabla 6.4c PTG, individuo 3.

DISPOSITIVO COMERCIAL [mg/dL] CONCENTRACIÓN	GLUCÓMETRO NO INVASIVO [mg/dL] CONCENTRACIÓN
093	095
112	125
124	110
138	127
149	131
163	160
172	143
169	134

El primer individuo es Los tres individuos son de género masculino de edad 27, 60 y 23 años respectivamente.

Las fluctuaciones pueden deberse a variables que no se controlan del todo como la temperatura y al ruido ocasionado por la sujeción mecánica de la muestra. Otro factor importante puede deberse al entrenamiento de los

patrones ya que se usaron las **Glucometrías** entregadas por el sistema **Accu-Check Sensor** que tienen un 83 % de eficacia ocasionando una incertidumbre para calcular el nuevo valor de **Glucosa**.

No obstante se encuentra la misma relación en las curvas obtenidas por el sistema y su correspondiente **Glicemia**. Como se aprecia en la **Figura 6.28**

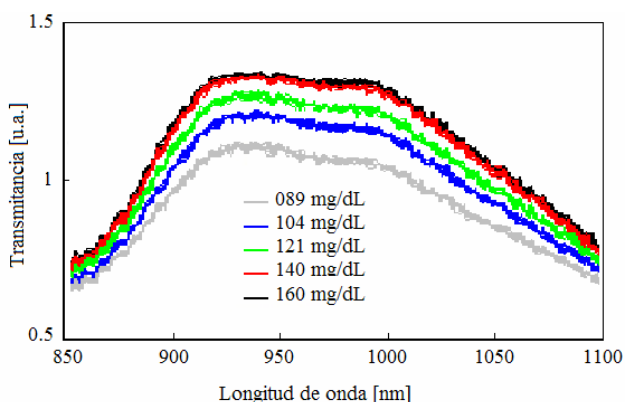


Figura 6.28 Correspondencia de la Glicemia y amplitud de las curvas obtenidas por el sistema.

La correspondencia puede notarse en las Tablas presentadas con anterioridad, es decir que al aumentar la **Glicemia**, también existe un aumento de la concentración presentada por el aparato.

Estadísticamente se puede informar por medio de una medida (cuadrática) que informe de la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética (Desviación estándar) la varianza media de cada una de las pruebas, se presenta en la **Tabla 6.5**.

La desviación estándar puede ser interpretada como una medida de incertidumbre. La desviación estándar de un grupo repetido de medidas da la precisión de éstas. Cuando se va a determinar si un grupo de medidas está

de acuerdo con el modelo teórico, la desviación estándar de esas medidas es de vital importancia: si la media de las medidas está demasiado alejada de la predicción (con la distancia medida en desviaciones estándar), entonces consideramos que las medidas contradicen la teoría. Esto es de esperarse, ya que las mediciones caen fuera del rango de valores de los cuales sería razonable esperar que ocurrieran si el modelo teórico fuera correcto.

Tabla 6.5a Medidas estadísticas, individuo 1.

MEDICIÓN	DISPOSITIVO COMERCIAL	GLUCÓMETRO NO INVASIVO
Promedio	128.50	126.00
Varianza	647.75	506.50
Desviación	27.208	24.059

Tabla 6.5b Medidas estadísticas, individuo 2.

MEDICIÓN	DISPOSITIVO COMERCIAL	GLUCÓMETRO NO INVASIVO
Promedio	144.50	133.12
Varianza	415.50	281.10
Desviación	21.7912	17.923

Tabla 6.5b Medidas estadísticas, individuo 2.

MEDICIÓN	DISPOSITIVO COMERCIAL	GLUCÓMETRO NO INVASIVO
Promedio	140.00	128.12
Varianza	716.00	339.61
Desviación	28.605	19.701

Se comentó con anterioridad que la técnica óptica utilizada para obtener información, es insuficiente ya que no puede comprobarse la ley de Beer-Lambert-Bouguer por dos aspectos generales, en el tipo demuestra estudiada genera mucho esparcimiento de luz, y el otro, es que el Glucosa posee muy poca concentración en el tejido como para ser interpretada por espectroscopía. De hecho todas las gráficas que fueron presentadas, antes de la Figura 6.29 muestran un comportamiento distinto, donde no hay correlación entre las Glucemias y las intensidades presentadas por las curvas. En la última gráfica presentada existe una cierta correlación, que a pesar de no obtener una cifra reportada con eficiencia, puede haber otra teoría matemática y procesos tecnológicos novedosos que sustenten un nuevo método No Invasivo para la determinación de la Concentración de Glucosa en Sangre Humana *In-Vivo* e *In-Situ*. †





## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se articuló un arreglo experimental para obtener firmas espectrales de una muestra de tejido biológico. Como espécimen de tejido se utilizó el dedo medial, siendo el sitio de análisis su parte distal, en el volumen comprendido entre la uña y la yema del dedo. Por medio de [Espectrofotometría de Transmisión en Infrarrojo Cercano](#) en el rango de los 700 a los 1100 nm (ventana de observación), se lograron mediciones **No Invasivas**, sin extracción de ningún tipo de tejido biológico. En la ventana de observación, se puede encontrar interacción a 760 nm por enlaces químicos CH y OH; y en 960 nm por enlaces OH. Estos compuestos químicos comprenden a los carbohidratos, dentro de los cuales se encuentra a la [Glucosa](#),  $C_6H_{12}O_6$ .

La elaboración del [Biosensor](#) se comprende en dos partes, la primera es un prototipo de espectrofotómetro en arreglo experimental de [Círculo de Rowland](#) (diseñado expresamente para el desarrollo de las pruebas) y la segunda parte la integran los algoritmos que analizan la firma espectral entregada por el prototipo, estimando la concentración de [Glucosa](#) de la muestra, en la cual no se observa directamente la firma espectral de este [Analito](#), sino de todo el conjunto de moléculas que conforman al espécimen de estudio.

Unas de las contribuciones en este trabajo de investigación son los algoritmos de análisis, basados en teorías de [Programación Dinámica \(PD\)](#) y clasificación de patrones por medio de [Neuronas Artificiales](#) (arreglo particularmente diseñado para la tarea). Complementándose la primera (preprocesamiento) con la segunda (clasificación y cuantificación). La técnica basada en [PD](#) es una idea original en aplicación con la [Espectrofotometría](#) ya que no existen trabajos anteriores reportados que hagan uso de los conocimientos aplicados en esta tesis para preprocesar una firma espectral, los trabajos reportados que describen la manera de compararlos lo hacen encontrando un conjunto de características que representan la su forma, además de requerir un número mínimo de muestras para obtener un buen desempeño.

Por su parte el arreglo y entrenamiento utilizado con [Neuronas Artificiales](#), representa un modelo matemático que permite una cuantificación rápida de la concentración del analito, por medio de la asociación de muestras con los patrones previamente cargados al sistema. Autopondera pesos a las diferentes entradas para obtener un [Valor de Pertenencia](#) y con este dato interpolar o extrapolar el valor de [Glucemia](#).

El desempeño general del prototipo y los algoritmos computacionales desarrollados pueden mejorarse para alcanzar superiores resultados. Existen desventajas con el prototipo construido en la parte de interacción luminosa con el dedo y el tipo de técnica implementada. Todas las referencias citadas mencionan que la técnica por [Transmisión](#), en muestras con esparcimiento, posee muchas limitaciones de carácter tecnológico, para que la señal captada por el sensor encuentre variaciones correlacionadas con las concentraciones de [Glucosa](#) que se encuentren en la muestra, estas variaciones se encuentran en el rango de los 100 a los 500 mg/dL, aún bajas para discriminarse de todas las moléculas que pertenecen a la muestra biológica.

Como se mostró en la sección de resultados, existen variaciones captadas por el dispositivo ([Figura 6.28](#)) lo que hace suponer que puede correlacionarse esta respuesta con la [Glucemia](#) del individuo. Si hay variación entonces los algoritmos encargados de discriminar esta información pueden mejorar la calidad de su respuesta, por medio del rediseño en la topología de los arreglos y entrenamiento de los patrones utilizados. Los resultados muestran variaciones cuantitativas que poseen desviación estándar y varianza menor a las calculadas en dispositivos comerciales comunes, demostrando que estos últimos poseen una mayor eficacia. Aún no se ha logrado un dispositivo con mayor eficiencia que los biosensores comerciales.

Algunos trabajos a futuro serían rediseños al mismo prototipo para captar otro tipo de señales que aporten más información caracterizando la respuesta tisular ante las variaciones de la concentración de [Glucosa](#), de forma [No Invasiva](#); comprobando otro tipo de correlación, entre la [Glucemia](#) y una nueva variable. Probar otras técnicas ópticas como: [Reflectometría](#) y [Colorimetría](#) que deben ser comprobadas por medio de dispositivos específicos para la tarea. Además de integrar otros tipos de métodos matemáticos como análisis multivariantes y transformaciones lineales a dominios frecuenciales y espacio-temporales, que aportarían otras metodologías de trabajo y la conformación de un verdadero sistema de ingeniería, que aporte un conjunto de soluciones y estimaciones de error, seleccionando la mejor trayectoria de entre todas para señalar la mejor de las soluciones, tal como los sistemas expertos.

## GLOSARIO

- 1. ABSORBANCIA** En **Espectroscopia**, la **Absorbancia** o **Absorbencia** ( $A$ ) es definida en la **Ecuación G.1**

$$A_{\lambda} = -\log_{10} T = -\log_{10} \left( \frac{I}{I_0} \right) \quad (\text{G.1})$$

Donde:

- $A_{\lambda}$  Absorción a longitud de onda  $\lambda$ .  
 $T$  Transmitancia por unidad.  
 $I_0$  Intensidad de la luz antes que entre a la muestra.  
 $I$  Intensidad de luz **Transmitida**.

Las medidas de **Absorbancia** son frecuentemente usadas en química analítica, ya que la **Absorbancia** es proporcional al grosor de una muestra y la concentración de la sustancia en ésta, en contraste a la **Transmitancia**  $I/I_0$ , la cual varía exponencialmente con el grosor y la concentración.

La **Absorbancia** de un elemento óptico para una **longitud de onda** determinada se llama **Densidad Óptica**; a veces la misma expresión se usa sin referencia a una longitud de onda específica, y en ese caso debe considerarse sinónima de **Absorbancia**.

- 2. ACOPLAMIENTO VIBRÓNICO.** Se llama **Acoplamiento Vibrónico** (en moléculas discretas) o **Acoplamiento Electrón-Fotón** (en sistemas cristalinos o sistemas bi o tridimensionales) a la interacción entre estados electrónicos y estados vibracionales (o fonones). Se le ha llamado también efecto pseudo-Jahn-Teller, por su relación conceptual con el conocido efecto Jahn-Teller. Este acoplamiento tiene consecuencias

perceptibles en las propiedades ópticas, magnéticas y de localización-deslocalización electrónica en la molécula. Ópticamente, la banda de intervalencia que presentan los compuestos de valencia mixta se hace más compleja y adquiere una estructura por el acoplamiento vibrónico. También el acoplamiento magnético se ve afectado, si hay electrones desapareados en el sistema. Dependiendo del tipo de acoplamiento vibrónico que predomine, la deslocalización electrónica puede verse intensificada o amortiguada.

- 3. ANALITO** En Química analítica un analito es el componente (elemento, compuesto o Ion) de interés analítico de una muestra.
- 4. APTÁMERO** Un *Aptámero* es una secuencia de oligonucleóticos (ADN o ARN) de cadena sencilla sintetizada artificialmente, capaz de reconocer diversas moléculas con una afinidad y especificidad elevadas. Estas moléculas *Biomiméticas* se asemejan a los anticuerpos. Se pliegan en el espacio y adquieren una conformación con determinadas regiones a las que puede unirse el *Analito*.
- 5. BIOAFINIDAD** Compatibilidad biológica, es la capacidad de las sustancias biológicamente activas de formar complejos estables, específicos y reversibles
- 6. BIOMIMÉTICO** Comportamiento de tipo biológico.
- 7. CONTROL** Teoría de Control, se centra en el control de los sistemas dinámicos mediante el principio de la realimentación, para conseguir que las salidas de los mismos se acerquen lo más posible a un comportamiento predefinido
- 8. COSTE** Término utilizado al referirse a una diferencia algebraica entre los elementos de un vector; es decir, el “costo” de comparación referido a una cantidad escalar.
- 9. DENSIDAD ÓPTICA.** Es la *Absorción* de un elemento óptico por unidad de distancia, para una longitud de onda dada, definida por la *Ecuación G.2*

$$DO_{\lambda} = \frac{A_{\lambda}}{l} = -\frac{\log_{10} T}{l} = -\frac{1}{l} \log_{10} \left( \frac{I}{I_0} \right) \quad (G.2)$$

Donde:

$DO_{\lambda}$	Densidad óptica a la longitud de onda $\lambda$ .
$A_{\lambda}$	Absorción a longitud de onda $\lambda$ .
$T$	Transmitancia por unidad.
$I_0$	Intensidad de la luz antes que entre a la muestra.
$I$	Intensidad de luz <b>Transmitida</b> .
$l$	longitud de la muestra analizada.

**10. DESNATURALIZAR.** En Bioquímica, la desnaturalización es un cambio estructural de las proteínas o ácidos nucleicos, donde pierden su estructura nativa, y de esta forma su óptimo funcionamiento y a veces también cambian sus propiedades físico-químicas.

**11. DISPERSIÓN** Es la dependencia del índice de refracción de la luz con una longitud de onda.

**12. ENDOCRINO** El sistema Endocrino u hormonal es un conjunto de órganos y tejidos del organismo que liberan un tipo de sustancias llamadas hormonas y está constituido además de éstas, por células especializadas y glándulas endocrinas. Actúa como una red de comunicación celular que responde a los estímulos liberando hormonas y es el encargado de diversas funciones metabólicas del organismo.

**13. ESPECTROFOTÓMETRO.** Un **Espectrofotómetro Óptico**, es un instrumento que sirve para medir las propiedades de la luz por medio de una determinada porción del **Espectro Electromagnético**. La variable que se mide generalmente es la Intensidad de la luz pero se puede medir también el estado de **Polarización**. La variable independiente suele ser la **longitud de onda**  $\lambda$  de la luz, generalmente expresada en **nm** u otra medida que mantenga una relación inversa con la longitud de onda; y la variable dependiente la intensidad relacionada a  $\lambda$ .



- 14. FDA** Administración Federal de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norte América.
- 15. GLUCEMIA** La **Glucemia** es la medida de **Concentración** de **Glucosa** en el plasma sanguíneo.
- 16. GRADO DE MEMBRESÍA.** En lógica **Difusa**, es el término que cuantifica el grado de pertenencia de un elemento hacia otro.
- 17. IN SITU** Son el tipo de pruebas realizadas para la determinación de características directamente en el lugar donde se encuentra la muestra.
- 18. IN VITRO** Pruebas que consisten en la extracción de pequeñas cantidades de muestra para estudiarse en el laboratorio.
- 19. IN VIVO** Pruebas que se realizan directamente sobre las muestras biológicas vivas, sin causar degradación ni irritabilidad a las muestras.
- 20. MONITORIZACIÓN.** Seguimiento de uno o varios parámetros en un proceso mediante diversos dispositivos y sistemas con el fin de detectar su comportamiento.
- 21. MONOCROMADOR.** En espectrofotometría, es el elemento capaz de seleccionar una longitud de onda monocroma, por medio de la dispersión que provoca en la luz entrante.
- 22. METABOLISMO** Es el conjunto de reacciones y procesos físico-químicos que ocurren en una célula. Estos complejos procesos interrelacionados son la base de la vida a nivel molecular, y permiten las diversas actividades de las células: crecer, reproducirse, mantener sus estructuras, responder a estímulos.
- 23. PIMs** Los **Polímeros de Impresión Molecular** o **PIMs** son matrices sintetizadas artificialmente que presentan, en teoría, la capacidad de reconocer e interactuar de forma específica con determinados compuestos. Es decir, se trata de materiales **Biomiméticos** que

reproducen de un modo más básico el mecanismo de reconocimiento de los sistemas biológicos (hormona-receptor, enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo). Idealmente, éste es el comportamiento que cabría esperar; sin embargo, en la práctica no sucede así debido a la existencia de interacciones de distinta naturaleza.

**24. PNAs** Los **Ácidos Nucleicos Peptídicos** o **PNAs** son otro tipo de moléculas sintéticas que mimetizan al **ADN** o al **ARN**. Por el compromiso de su estructura que es muy similar.

**25. TIEMPO REAL** El concepto de **Tiempo Real** viene del procesamiento digital de señales. En una descripción muy corta un sistema de tiempo real es aquel capaz de procesar una muestra de señal antes de que ingrese al sistema la siguiente muestra.

**26. TRANSDUCTOR** Componente de un **Biosensor** que detecta la señal producida por la interacción del analito o microorganismo de interés y la transforma en una señal eléctrica que puede amplificarse, almacenarse y registrarse.

**27. TRANSMITANCIA** Es una magnitud que expresa la cantidad de energía que atraviesa un cuerpo, que se define como la fracción de luz incidente, a una longitud de onda específica, que pasa a través de una muestra. Su expresión matemática es la **Ecuación G.3**

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (\text{G.3})$$

Donde:

$T$  Transmitancia por unidad.

$I_0$  Intensidad de la luz antes que entre a la muestra.

$I$  Intensidad de luz Transmitida.

**28. VECTOR** Como concepto del **Algebra Lineal**, el **Vector**, es una colección ordenada de números reales, que cumple con las 10 propiedades de un espacio vectorial para las 2 operaciones universales (la suma y la multiplicación), 5 para la primera y 5 para la segunda.







## ANEXO 0. DIABETES

### A.1. ¿QUÉ ES LA DIABETES?

La **Diabetes** es una enfermedad crónica que incapacita al organismo a utilizar los alimentos adecuadamente <sup>[A1.1]</sup>. Al ingerir los alimentos, estos se descomponen convirtiéndose en una forma de azúcar denominada **Glucosa**, que es el combustible que utilizan las células para proveer al organismo de la energía necesaria. Este proceso de transformar los alimentos en energía se llama metabolismo. Para metabolizar la glucosa adecuadamente, el organismo necesita una sustancia llamada **Insulina**. La insulina es una hormona producida en el páncreas (que es una glándula localizada debajo del estómago), y cuya función es regular el uso de la **Glucosa** en el organismo y por lo tanto es esencial en el proceso metabólico.

La insulina trabaja permitiéndole a la **Glucosa** alojarse en las células para que éstas la utilicen como combustible, manteniendo a su vez los niveles de **Glucosa** en la sangre dentro de lo normal, de 70 a 110 miligramos sobre decilitro (mg/dL).

Las personas con diabetes no producen suficiente insulina para metabolizar la **Glucosa**, o la insulina que producen no trabaja eficientemente, por lo tanto la **Glucosa** no se puede alojar en las células para ser transformadas en energía (metabolismo) y se acumula en la sangre en niveles elevados. *La Diabetes es una enfermedad seria, pero las personas diabéticas pueden tener una vida larga, saludable y feliz si es controlada.*

Aunque aun no hay una cura para la **Diabetes**, ésta puede ser controlada. La meta principal en el tratamiento es mantener los niveles de **Glucosa** en la sangre, **Glicemia**, lo más cerca del rango normal como sea posible durante la mayor cantidad de tiempo. Existen tres tipos de **Diabetes** (**Diabetes Tipo 1**, **Diabetes Tipo 2**, y **Diabetes Gestacional**) y el tratamiento depende del tipo de **Diabetes**.

---

Las personas con **Diabetes Tipo 1** y **Tipo 2**, pueden desarrollar cualquier actividad propuesta. La disciplina necesaria para mantener un buen control de la **Diabetes**, generalmente hace de los diabéticos mejores trabajadores y estudiantes. Las personas con **Diabetes**, requieren comer en horas establecidas, sin embargo pueden realizar incluso, actividades que requieren grandes esfuerzos físicos.

## **A.2 TIPOS DE DIABETES**

### **A.2.1 DIABETES TIPO 1**

En este tipo de **Diabetes** el páncreas produce poca insulina o no produce. Aunque las causas exactas aún no se conocen realmente, los científicos saben que el propio sistema de defensa del organismo (sistema inmunológico) ataca y destruye las células productoras de insulina (células beta) y éstas no pueden producir más insulina. Esto generalmente ocurre en niños y jóvenes, por eso también se le conoce como **Diabetes** juvenil. Debido a que la insulina es necesaria para poder vivir, las personas, con **Diabetes Tipo 1** deben inyectarse insulina todos los días para poder metabolizar los alimentos que consumen, es por eso que también se llama **Diabetes** insulino-dependiente. Los síntomas mas frecuentes son:

- Orina frecuente, y en cantidad.
- Sed excesiva.
- Hambre excesiva a toda hora.
- Pérdida de peso sin causa aparente.
- Debilidad, somnolencia.
- Cambios repentinos en la visión, o visión borrosa.
- Náuseas y vómitos.

### **A.2.2 DIABETES TIPO 2**

En este tipo de **Diabetes** el páncreas produce insulina, pero por alguna razón, el organismo no es capaz de usarla adecuadamente, por lo que a pesar de que existe insulina en cantidades adecuadas, los niveles de **Glucosa** en la sangre no son normales. Afortunadamente en muchos casos la **Diabetes Tipo 2**, puede ser tratada con un adecuado control del peso (muchos diabéticos tipo 2 tienen sobrepeso), dieta apropiada, reducción de ingesta de azúcar y ejercicios, en otros casos será necesario también el tratamiento con medicamentos orales y en casos más severos incluso podrán



requerir insulina. La **Diabetes Tipo 2**, es conocida también como “**Diabetes de adultos**”, ya que generalmente ocurre en personas mayores de 40 años, aunque últimamente se ha incrementado el número de casos en adolescentes y niños.

Este tipo de **Diabetes**, generalmente también ocurre en personas con sobrepeso, el hecho de presentar **Diabetes Tipo 2** se duplica con cada 20 por ciento de exceso de peso. Se cree que el exceso de grasa en el organismo, disminuye la función efectiva de la insulina.

La **Diabetes Tipo 2**, puede pasar inadvertida por muchos años, y en algunos casos ésta es diagnosticada cuando ya se ha producido daños irreversibles en el organismo. Por eso es recomendable que todas las personas se realicen un examen de **Glicemia** por lo menos una vez al año.

Los síntomas de la **Diabetes Tipo 2**, generalmente aparecen gradualmente y son:

- Orina frecuente, y en cantidad.
- Sed excesiva.
- Hambre excesiva a toda hora.
- Sensación de cansancio.
- Cambios repentinos en la visión, o visión borrosa.
- Infecciones frecuentes, generalmente en las encías u orina.
- Náuseas y vómitos.
- Hormigueo, entumecimiento en manos y pies.
- Picazón en la piel y genitales.
- Cortaduras y heridas que tardan en cicatrizar.
- Piel seca.

### **A.2.3 DIABETES GESTACIONAL**

La **Diabetes Gestacional** es la que aparece en mujeres durante el embarazo, y generalmente desaparece después del parto. Los cambios hormonales durante el embarazo, hacen que en algunos casos el páncreas no sea capaz de producir suficiente insulina. Este tipo de **Diabetes** generalmente pasa inadvertido, por eso es muy importante que todas las mujeres embarazadas se realicen un examen de sangre que permita saber si su nivel de azúcar (**Glicemia**) esté normal y ser muy bien evaluadas durante todo el embarazo.

El tratamiento para este tipo de **Diabetes** puede ser desde un régimen de dieta, hasta inyecciones de insulina. Las mujeres que tienen diabetes en sus familias tienen mayores posibilidades de tener diabetes gestacional. Otros factores de riesgo son:

- Tener sobrepeso.
- Haber tenido un bebé que pesó más de 4 kilos al nacer.
- Tener más de 25 años.

### A.3 ENTENDIENDO LA DIABETES EN MÉXICO

La tasa de mortalidad por 100 mil habitantes en 1981 fue de 21.4 y ascendió a 33.4 en 1993, pero llegó a 43.5 en 1998, año en el cual se notificaron 336 mil 967 casos, por lo que a cada defunción registrada le correspondieron aproximadamente 8 casos. Con lo anterior puede señalarse que cada hora en el territorio nacional son diagnosticados 38 nuevos casos de diabetes.

La **Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas** realizada en 1993 señaló varios datos de interés sobre el comportamiento de esta enfermedad en el país: un tercio de las personas que presentan diabetes desconoce que la padece, **Figura A1.1**. Por otra parte, la prevalencia de 7.2 por ciento de los enfermos detectados por medio del estudio de **Glicemia** venosa, se incrementó hasta 8.2 por ciento con la estimación de la **Curva de Tolerancia a la Glucosa**.

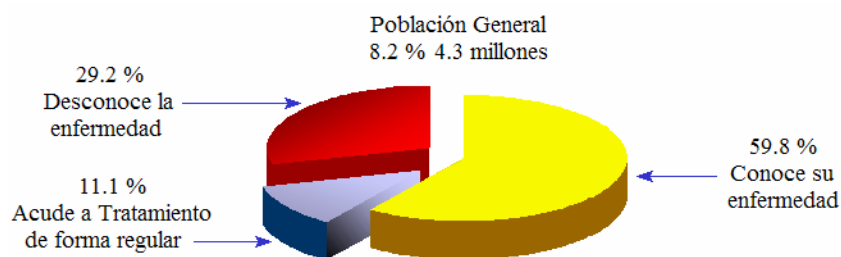


Figura A1. Prevalencia de Diabetes en individuos de 20 a 65 años de edad en México

Las cifras más altas de prevalencia en el país se registraron en la región norte, que presentó 9 por ciento, mientras que en la zona metropolitana del Distrito Federal se identificaron las cifras más bajas, con 6.4 por ciento. Un hallazgo interesante fue la relación que tiene la prevalencia de la **Diabetes** con los niveles educativos, ya que frecuentemente éstos se asocian con los ingresos económicos y con los patrones de

consumo, lo que conduce a pensar que cuando se posee una menor capacidad adquisitiva, se tiende a compensar la calidad de los alimentos con la cantidad, de esta manera se explica, probablemente, el elevado riesgo de desarrollar **Diabetes** que muestra la población sin educación escolarizada y la que sólo terminó la primaria, 15 y 11 por ciento respectivamente.

En cuanto a la distribución del padecimiento por grupo de edad, encontramos que la mayor prevalencia se presentó en los pacientes de 60 a 90 años.

Las cifras expresan un aumento de su frecuencia en relación directa con el incremento de la edad de la población, por lo que es posible prever que el problema se agravará gradualmente de acuerdo con el aumento de la esperanza de vida y que propiciará un número más elevado de individuos en riesgo, según el comportamiento demográfico que se observa en el territorio nacional.

La encuesta evidenció también que la prevalencia más baja se registra entre los 20 a 29 años, pero en este grupo de edad se presenta el mayor riesgo de discapacidad y muerte temprana debido a las complicaciones agudas.

#### **A.4 COMPLICACIONES**

Las muertes que ocurren cada año en México a causa de la **Diabetes** mellitus están relacionadas fundamentalmente con las complicaciones, entre las que destacan, por su frecuencia, la nefropatía, seguida de los trastornos de la circulación periférica, reflejando que la letalidad por complicaciones agudas ha disminuido con el uso de la insulina y de los Hipoglucemiantes orales, los cuales han permitido la sobrevivencia de los enfermos por más tiempo, pero a la vez han propiciado el incremento de las complicaciones crónicas.

La mayoría de los casos de **Diabetes** que se diagnostican en el país presentan la **Diabetes Tipo 2**, y: es frecuente que muchos de los pacientes con este padecimiento no se den cuenta de su **Hiperglucemia** durante varios años.

Esta elevación silenciosa, persistente e inadvertida de la glucosa favorece la presencia de las complicaciones, ya que retarda el tratamiento, y el daño de los vasos sanguíneos inicia, por lo menos, entre cuatro y siete años antes de que aparezcan los síntomas, con lo cual se incrementa el riesgo de complicaciones crónicas, y con ellas, de la muerte

temprana, que en los enfermos de diabetes es dos a cuatro veces mayor que la población general.

En el lapso de 1994 a 1998 se presentó un aumento de 83 por ciento en el número de casos diagnosticados con cifras que van de 184,130 en 1994, a 336,967 en 1998; esta situación se relaciona con una mejor notificación y registro del padecimiento, aun cuando se considera que existe un importante número de enfermos que se desconoce por los servicios de salud. Junto con la consciencia de este subregistro debemos mencionar que se da el sobrerregistro en forma simultánea, ya que los pacientes demandan atención en diferentes unidades e instituciones de salud, propiciando su doble o triple notificación.

El promedio de edad por muerte prematura a causa de [Diabetes](#) en México es de 57.1 años, lo que representa la pérdida de 12.9 años potenciales de vida y al menos siete años de vida productiva por individuo, con lo que estimamos una pérdida global de aproximadamente 516 mil años potenciales.

Sin embargo, se considera que estas muertes pueden prevenirse, ya que ocurren por factores modificables, como son la falta de diagnóstico o el diagnóstico tardío, la falta de tratamiento y control efectivo por parte de los servicios de salud, así como la carencia de apoyo familiar y social para atención oportuna y regular del enfermo. A continuación se presentan algunos argumentos en favor de este planteamiento:

1. De acuerdo con los expertos, no existe razón para que un paciente diabético fallezca sino es por una complicación.
2. Las principales causas de muerte prematura en los enfermos afectados por la [Diabetes](#) son las complicaciones, como la nefropatía y otros problemas cardiovasculares, los cuales pueden prevenirse por medio de un buen autocontrol o control externo de la [Glucemia](#), un tratamiento regular y una atención rigurosa de las complicaciones tardías, como la retinopatía, la arterosclerosis y las alteraciones de los pies.
3. Existe evidencia de que las complicaciones macro y micro vasculares disminuyen en la [Diabetes Tipo 2](#) al llevarse un control estricto de la [Glucemia](#), reduciendo así el riesgo de ceguera y nefropatía terminal, por lo que los lineamientos actuales para el manejo de la enfermedad buscan



revertir la prevalencia de dichas complicaciones por medio del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, recomendando efectuar la detección a edades más tempranas y utilizar un límite más bajo de la **Glucosa** plasmática en ayuno para fines diagnósticos.

4. Aunque muchos especialistas consideran a la **Diabetes Mellitus Tipo 2** como una forma "leve" de la enfermedad, porque cursa con perfiles de **Glucosa** menos lábiles y puede manejarse a menudo satisfactoriamente con terapia nutricional y ejercicio o con medicamentos orales y no con insulina.

Estos enfermos sufren el mismo tipo de complicaciones microvasculares y de alteraciones neurológicas específicas a largo plazo. Peor aún, en virtud de que la **Diabetes Tipo 2** afecta generalmente a la población adulta, este cuadro se acompaña de una alta prevalencia prematura de enfermedad cardiaca, cerebral y vascular periférico, cuyo riesgo es dos a siete veces mayor al de la población que no la padece.

5. Los pacientes con **Diabetes Tipo 2** son especialmente susceptibles a complicaciones tanto crónicas como agudas, así como a muchas reacciones adversas a los medicamentos. Los principales factores de riesgo identificados con las complicaciones macro y microvasculares que presentan, son la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la hiperglucemia, así como la falta de ejercicio y el tabaquismo.
6. Diversos documentos referentes al manejo de la **Diabetes** enfatizan la importancia de la calidad de la atención como el pilar fundamental que previene las complicaciones, y con ellas, la muerte prematura.
7. Poco se sabe acerca de la historia natural de las complicaciones secundarias de la **Diabetes Tipo 2**, por ejemplo, de la nefropatía que se desarrolla sólo en 10 por ciento de los pacientes, por lo que resulta difícil implementar pruebas de detección temprana, debido a que su instalación es menos obvia que en la diabetes tipo 1. Sin embargo, la mayoría de los especialistas propone pruebas auxiliares para detectar microalbuminuria cuando el paciente cumple cinco años de evolución.



#### **A.5 ACTIVIDADES INSTITUCIONALES DE PREVENCIÓN Y CONTROL**

En razón de que en 1998 la diabetes fue la séptima causa de morbilidad, con 336,967 casos diagnosticados en México, 98 por ciento con **Diabetes Tipo 2** y 2 por ciento con **Diabetes Tipo 1**, que para 1999 se notificaron cerca de 239,000 casos en control y alrededor de 3,500 casos acumulados únicamente en la **Secretaría de Salud**, además de que la **Diabetes** es una de las principales causas de demanda de consulta en el primer nivel de atención; la **Secretaría de Salud** promovió con el consenso interinstitucional la actualización de la **Norma Oficial Mexicana NOM-015-55A2-1994**, para la *Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes*, 15 que fue publicada en el **Diario Oficial de la Federación** el 7 de abril del 2001, con el propósito de asegurar la aplicación de los procedimientos y detección, diagnóstico y control del enfermo diabético con base en los criterios científicos y tecnológicos más avanzados y factibles en el país. Junto con la norma oficial se ha buscado reforzar las acciones de detección, diagnóstico y tratamiento y se han iniciado esfuerzos para profundizar en el conocimiento de la diabetes a fin de identificar con precisión las complicaciones que genera, así como los principales motivos de internamiento de la población afectada.

Una estrategia novedosa de intervención es la organización y funcionamiento de los clubes de diabéticos, que propician un esfuerzo colectivo entre los propios enfermos para modificar sus hábitos y patrones de alimentación, brindando apoyo emocional y moral a los participantes. Dichos clubes están constituidos por enfermos en control en unidades de salud. Cabe señalar que se han desarrollado experiencias exitosas y muy satisfactorias en diversas entidades federativas.

#### **A.6 PRINCIPALES COMPLICACIONES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

En los pacientes que acuden a las unidades hospitalarias de la **SSA**, las complicaciones identificadas con mayor frecuencia son la descompensación, en aproximadamente 25 por ciento de los casos, seguida de la necrobiosis, la insuficiencia renal, la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral, el coma y los procesos infecciosos; neumonía, infección de vías urinarias, por citar algunos ejemplos. La retinopatía es la complicación identificada con menor frecuencia. Otros motivos de ingreso representan cerca de 20 por ciento de los casos; causas quirúrgicas, traumatismos y ginecológicos, entre otros.

## A.7 DIABETES A NIVEL MUNDIAL

En la actualidad, se estima que hay más de 150 millones de personas con **Diabetes** en todo el mundo, **Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)**, se espera que, para el año 2025, esta cifra alcanzará los 300 millones, debido principalmente al crecimiento y envejecimiento de la población, a la urbanización, a costumbres alimenticias insanas, y a la vida sedentaria.

En el año 2000, los 5 países con mayor número de personas con diabetes fueron: India (32.7 millones), China (22.6 millones), Estados Unidos (15.3 millones), Pakistán (8.8 millones) y Japón (7.1 millones).

Los países en vías de desarrollo tienen un 84% de la población mundial y alrededor de un 65% de la población diabética. Como contraste, el mundo industrializado tiene el 35% de la población diabética del mundo.

La **Diabetes Tipo 1** aparece como la enfermedad infantil más común en los países desarrollados. Al menos un 50% de todas las personas con diabetes no son conscientes de su enfermedad. En algunos países esta cifra podría alcanzar el 80%.

La incidencia de la **Diabetes Tipo 1** en todos los países es de 77 000 personas por año dentro del grupo de edad de 0 a 14 años y de 119 000 personas por año en el grupo de edad por encima de los 15 años.

## A.8 PREDICCIONES SOBRE LA DIABETES

Para 2025, se espera que la prevalencia de la diabetes se triplique en África, en el Mediterráneo Oriental y el Sudeste Asiático, se duplique en América y en el Pacífico Occidental y casi un 50% en Europa.

En los países en desarrollo se proyecta un aumento de un 170% de los casos; en los países desarrollados, se proyecta un aumento del 42%.

La población de la mayoría de los países está envejeciendo. La diabetes es particularmente común en las poblaciones que envejecen y está creciendo en proporción al número de personas que viven más años. Por lo tanto, un buen control de los niveles de **Glucosa** en sangre puede reducir sustancialmente el riesgo de desarrollar

complicaciones y su progreso en todos los tipos 1 y 2 de [Diabetes](#). El control de la hipertensión y del aumento de lípidos (grasas) en la sangre es igualmente importante.

En todas las sociedades, un mejor control de estos parámetros contribuiría a una mejora sustancial de la calidad de vida. El control de este tipo de parámetros ha mejorado en los últimos años debido en gran parte al avance que se ha dado en el campo de los [Biosensores](#).

---

La diabetes es un problema relevante de salud que requiere una atención prioritaria en México, ya que su tendencia al incremento no ha sido impactada con los esfuerzos desarrollados. El comportamiento demográfico del país en el que se advierte un cambio en la pirámide poblacional agregará condiciones de riesgo para la población adulta, que sumando a los casos existentes, incrementará la demanda de servicios de atención primaria y especializada en un futuro cercano.

Dentro de las estrategias de control es necesario señalar a la [Diabetes Tipo 2](#) como el padecimiento objetivo del control, ya que es en esta variedad donde puede incidirse con mayor impacto. Dentro de los aspectos que pueden ser de utilidad para el control del padecimiento deben considerarse los siguientes: En los casos de [Diabetes Tipo 2](#), la frecuencia de las complicaciones va incrementándose con la edad y los casos complejos tienen una historia de complicaciones anteriores que permiten considerar necesario profundizar en los factores que están relacionados con la regularidad y el tipo de tratamiento que reciben.

De acuerdo con diversas fuentes, las complicaciones renales son la primera causa de hospitalización, seguida por los trastornos de la circulación periférica, las complicaciones neurológicas y, finalmente, las oftálmicas; sin embargo, es frecuente la descompensación en los pacientes hospitalizados por [Diabetes](#), lo que pone de manifiesto la falta de control estricto de la [Glucemia](#) en el primer nivel de atención.

Es conveniente analizar los factores relacionados con la atención que se brinda a los enfermos por parte de la familia y de los servicios de salud, ya que el tratamiento de la diabetes constituye una condición permanente, lo que tiene implicaciones de costo económico considerable, así como de desgaste en las relaciones familiares. Respecto de la calidad de atención que se proporciona en la unidad médica, se están haciendo



esfuerzos orientados a superar la inercia del personal de salud en la atención del enfermo diabético para que aplique el tratamiento con base en la evaluación de su estado clínico, en particular en lo referente a sus niveles de [Glucemia](#).

A pesar de que la obesidad y el sedentarismo son factores susceptibles de prevenirse y mortificarse con medidas educativas, están relacionados con el estilo de la vida industrializada y básicamente urbana, por lo que constituyen un reto.

**FUENTE:** Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud



## ANEXO 1. CÍRCULO DE ROWLAND

La configuración del [Círculo de Rowland](#) identifica la correcta localización de la entrada formada por el slit ( $P_0$ ) y la salida ( $P'$ ). Si  $P_0$  está en cualquier parte del círculo cuyo diámetro es igual a  $R$ , el radio de curvatura de la rejilla, el cual está localizado en el centro del círculo de la rejilla, tal como lo muestra la [Figura A2.1](#). De esta forma los rayos especulares y los dispersados en todos los órdenes serán focalizados en algún punto del mismo círculo.

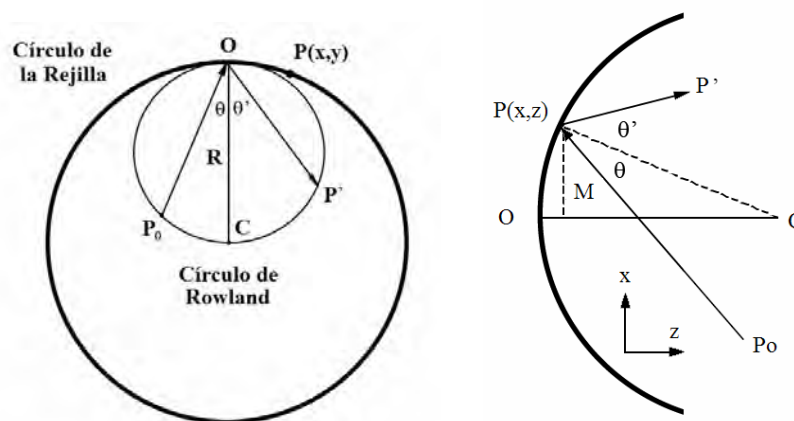


Figura A2.1 Geometría del Círculo de Rowland. C, centro del círculo de la rejilla.  $P_0$ , entrada del slit. R, radio del círculo de la rejilla.  $P'$ , Salida del haz monocromático. Reflexión en el punto P, que no se encuentra en el centro de la rejilla.

La demostración de lo anterior se puede lograr al resolver la ecuación de la rejilla con los puntos  $P_0$  y  $P'$ . Esta condición se satisface cuando nos localizamos en el Círculo de Rowland; es decir, las [Ecuaciones A2.1](#)

El arco OP contiene un número finito de rendijas el cual es aproximadamente  $x/a$ , donde  $a$  es el espaciamiento de las rendijas, si se asume que la longitud del arco es

pequeña comparada con  $R$ . Si  $P'$  es localizado en un máximo de interferencia, cada rendija contribuye una traza de longitud de trayectoria óptica según lo medido de  $P_0$  es diferente de otras contribuciones debido a las rendijas adyacentes por un factor  $ml$  (para la dispersión en la orden  $m$ ).

La diferencia óptica total de la longitud de trayectoria entre las contribuciones de  $O$  a  $P$  es la mostrada por las [Ecuaciones A2.2](#).

$$\begin{aligned}x_0 &= -r \sin \theta \\x' &= r' \sin \theta' \\z_0 &= r \cos \theta \\z' &= r' \cos \theta'\end{aligned}\tag{A2.1}$$

$$\overline{P_0OP'} - \overline{P_0PP'} = \frac{m\lambda x}{a}\tag{A2.2}$$

Donde

$$\overline{P_0OP'} = r + r'$$

$$\overline{P_0PP'} = \sqrt{(x_0 - x)^2 + (z_0 - z)^2} + \sqrt{(x' - x)^2 + (z' - z)^2}$$

Como la dimensión de  $z$  es muy pequeña comparada a las otras dimensiones en la [Figura A2.2](#), podemos ignorar los términos de  $z^2$  en la [Ecuación A2.2](#), de modo que obtenemos la aproximación [Ecuación A2.3](#)

$$\overline{P_0PP'} \approx \sqrt{x_0^2 + z_0^2 - 2(x x_0 + z z_0)} + x^2 + \sqrt{x'^2 + z'^2 - 2(x x' + z z')} + x^2\tag{A2.3}$$

La [Ecuación A2.3](#) puede ser simplificarse aun más usando una aproximación estándar a la curvatura de una superficie esférica, [Ecuación A2.4](#)

$$z \approx \frac{x^2}{2R}\tag{A2.4}$$

De modo, que al sustituir el término de la [Ecuación A2.4](#) en las [Ecuaciones A2.1](#), [A2.2](#) y [A2.3](#), obtenemos la [Ecuación A2.5](#)

Ahora utilizamos el hecho de que  $x/r$  y  $x'/r'$  son pequeños, en el diseño real,  $r$  y  $r'$  están en el orden de  $25000 \mu\text{m}$ , mientras que  $x'$  es del orden de los  $250 \mu\text{m}$ .

Para simplificar un poco la operación de raíz cuadrada, utilizamos la aproximación  $(1+p)^{0.5}$  es aproximado a  $1+p/2 - 2p/8 + \dots$ , de manera que para nuestro término extremo izquierdo de la [Ecuación A2.5](#), tenemos [A2.6](#)

$$\begin{aligned} \overline{P_0 P P'} &\approx \sqrt{r^2 - 2 \left[ x(-r \sin \theta) + \frac{x^2}{2R}(r \cos \theta) \right] + x^2 +} \\ &+ \sqrt{r'^2 - 2 \left[ x(-r' \sin \theta') + \frac{x'^2}{2R}(r' \cos \theta') \right] + x'^2} \end{aligned} \quad (\text{A2.5})$$

$$\begin{aligned} \overline{P_0 P P'} &\approx r \sqrt{1 + \frac{2x \sin \theta}{r} - \frac{x^2 \cos \theta}{rR} + \frac{x^2}{r^2}} + \\ &+ r' \sqrt{1 + \frac{2x \sin \theta'}{r'} - \frac{x'^2 \cos \theta'}{r'R} + \frac{x'^2}{r'^2}} \\ p &= \left( \frac{x}{r} \right)^2 + \frac{2x \sin \theta}{r} - \frac{x^2 \cos \theta}{rR} \end{aligned} \quad (\text{A2.6})$$

Podemos expandir los términos de la [Ecuación A2.5](#), como los de la [Ecuación A2.7](#)

$$\begin{aligned} \overline{P_0 P} &\approx r \left\{ 1 + \frac{x^2}{2r^2} + \frac{x \sin \theta}{r} - \frac{x^2 \cos \theta}{2rR} - \frac{x^2 \sin^2 \theta}{2r^2} \right\} \approx \\ &\approx r + x \sin \theta + \frac{x^2}{2r} \cos^2 \theta - \frac{x^2 \cos \theta}{2R} \end{aligned} \quad (\text{A2.7})$$

Si únicamente los términos de  $x$  de segundo orden y menores se conservan, y  $x/r$  se ignora por suponerse pequeño. Podemos ahora tener la aproximación (08)

$$\overline{P_0 P} \approx \{r + r'\} + x \{ \sin \theta - \sin \theta' \} + \frac{x^2}{2} \left\{ \left( \frac{\cos^2 \theta}{r} - \frac{\cos \theta}{R} \right) + \left( \frac{\cos^2 \theta'}{r'} - \frac{\cos \theta'}{R} \right) \right\} \quad (\text{A2.8})$$

La [Ecuación A2.8](#) puede ahora ser considerada por la [Ecuación A2.2](#) la cual expresa las condiciones para la máxima interferencia en  $P'$  dada por la fuente  $P_0$ , [A2.9](#)

$$\overline{P_0 P P'} - \overline{P_0 O P'} = \frac{m\lambda x}{a} \approx x \{ \sin \theta' - \sin \theta \} + \frac{x^2}{2} \left\{ \left( \frac{\cos^2 \theta}{r} - \frac{\cos \theta}{R} \right) + \left( \frac{\cos^2 \theta'}{r'} - \frac{\cos \theta'}{R} \right) \right\} \quad (\text{A2.9})$$

Ante esta aproximación podemos darnos cuenta que el primer término de la aproximación es la forma familiar de la ecuación de la rendija, mientras que el segundo término deberá ser cero, si proponemos la siguiente aproximación [A2.10](#). La geometría del sistema pueden informarnos que  $r=r'$  y que  $\theta=\theta'$ , de manera que la ultima suposición también es correcta. Las [Ecuaciones A2.10](#) implican que  $OP_0C$  y  $OP'C$





definen triángulos rectángulos, y como OC es común a ambos, los puntos  $P_0$  y  $P'$  debe entonces pertenecer al mismo círculo cuyo diámetro sea OC, conocido como el Círculo de Rowland.

$$\begin{aligned}r &= R \cos \theta \\r' &= R \cos \theta'\end{aligned}\tag{A2.10}$$

Sabemos que  $P'$  es la imagen de  $P_0$  en el orden  $m$  a la longitud de onda  $\lambda$ . Ya que todas las trayectorias  $P_0PP'$  son equivalentes para las diferentes longitudes de onda. De modo que todas las contribuciones en  $P'$  originadas en  $P_0$  se encuentran todas en fase, dado que los ángulos  $\theta$  y  $\theta'$  satisfacen  $a(\sin\theta' - \sin\theta) = m\lambda$ .

## ANEXO 2. MODELO DE CONTROL

### MODELO DE CONTROL PARA LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN SANGRE

En la sección 6 se comenta de una prueba de **Tolerancia** al a **Glucosa**, donde un individuo bebe un líquido con una concentración de **Glucosa** de 200 mg/dL, lo que provoca que los niveles de **glucosa** aumentan, lo cual sugiere que dicha proporcionalidad es un elemento que debe considerarse en el sistema de control de la **Glucosa**. Asimismo, las características del sistema de control por periodos mayores de 8 horas tienden a una estabilización para sujetos sanos.

Se propone un modelo matemático para el **Control de la Concentración de la Glucosa en Sangre**. <sup>[A.1]</sup> Si  $Q$  es la masa total de glucosa presente en la sangre, podemos comenzar el análisis asumiendo que el sistema de control del cuerpo puede generar o eliminar **Glucosa** en la sangre a razón de la **Ecuación A.1**

$$\left(\frac{dQ}{dt}\right) = K_D \frac{d(C_s - C)}{dt} + K(C_s - C) + R_{prom} \quad (A.1)$$

Donde:  $C$  representa la concentración actual de **Glucosa** en la sangre en el tiempo  $t$ ,  $C_s$  es el punto contra el cual se comparan los cambios en la concentración de **Glucosa**.  $K_D$  es la constante de proporcionalidad para el control derivativo, la cual tiene unidades de volumen,  $K$  es una constante para el control proporcional, en unidades de volumen por unidad de tiempo;  $R_{prom}$  es el promedio a largo plazo en el que la **Glucosa** es agregada o removida de la sangre por los elementos del control integral.

Volviendo al sistema de control de la **Glucosa**, podemos decir que  $(dQ/dt)_{total}$  representa la proporción a la cual la cantidad  $Q$  de glucosa en la sangre está cambiando. Además,  $(dQ/dt)_{in}$  es la proporción a la cual la **Glucemia** aumenta debido a la ingestión de alimentos por lo que  $(dQ/dt)_{out}$  representa el consumo de **Glucosa** asociado con el **Metabolismo** del sujeto. El balance del flujo de **Glucosa** dentro y fuera

de la sangre, incluyendo el efecto del sistema de control, nos conduce a la [Ecuación A.2](#), Donde  $V$  es el volumen total de sangre y fluido extracelular, y Usando la [Ecuación A.1](#), obtenemos [A.3](#),

$$\left(\frac{dQ}{dt}\right)_{total} = \frac{d(CV)}{dt} = \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{in} + \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{control} - \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{out} \quad (A.2)$$

$$\left(\frac{dC}{dt}\right) = \frac{1}{V} \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{in} + \frac{K_D}{V} \frac{d}{dt}(C_s - C) + \frac{K}{V}(C_s - C) + \frac{1}{V} \left[ R_{prom} - \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{out} \right] \quad (A.3)$$

La [Ecuación A.3](#) nos permite explicar la forma de las curvas para la prueba de [Tolerancia de Glucosa](#). Cuando la escala de tiempo aumenta, la curva tiende a estabilizarse después de 4 horas aproximadamente, lo cual es poco tiempo comparado con la escala de tiempo necesaria para el sistema de control integral, con 7 horas, por lo que podemos asumir que durante la prueba el promedio a largo plazo en el que la [Glucosa](#) permanece se observará estable.

También se debe considerar que la dosis ingerida es [Absorbida](#) con una proporción constante definida por  $(dQ/dt)_{in}$  en el tiempo  $(\Delta t_0)$  en el cual toda la [Glucosa](#) ingerida es absorbida hacia la sangre, es decir,  $(dQ/dt)_{in} = (\Delta Q/\Delta t_0)$ . Si la ingestión ocurre en  $t=0$ , la [Ecuación A.4](#) describe la concentración de [Glucosa](#) esta en función del tiempo.

$$\left(\frac{dC}{dt}\right) = \frac{1}{V} \left(\frac{dQ}{dt}\right)_{in} + \frac{K_D}{V} \frac{d}{dt}(C_s - C) + \frac{K}{V}(C_s - C); \quad 0 < t \leq \Delta t_0 \quad (A.4)$$

La [Ecuación A.4](#) representa la etapa de [Absorción](#) total de la [Glucosa](#) en la sangre, la cual se comporta como un sistema en lazo abierto, por lo que tiene un comportamiento “lineal” debido a la falta de un control de autorregulación por parte del cuerpo humano. Mientras que para  $t > \Delta t_0$  los cambios en la concentración de [Glucosa](#) se producen de acuerdo con la [Ecuación A.5](#)

$$\left(\frac{dC}{dt}\right) = \frac{K_D}{V} \frac{d}{dt}(C_s - C) + \frac{K}{V}(C_s - C); \quad t > \Delta t_0 \quad (A.5)$$

Resolviendo la [Ecuación A.4](#) para observar como la concentración de [Glucosa](#) aumenta su [Absorción](#) en sangre. Definiendo primeramente la [Ecuación A.6](#)

$$C(t) = C_s + \delta C(t) \quad (A.6)$$

Sustituyendo la [Ecuación A.6](#) en la [A.4](#) y ordenando términos, obtenemos la [A.7](#)

Ahora recordemos las unidades de  $K$  y que las unidades de  $K_D$  son de *volumen*. Podemos, por consiguiente, definir la ganancia en lazo abierto asociada con el sistema de control derivativo, [Ecuación A.8](#), y además, podemos definir la constante de tiempo para el sistema de control por la [Ecuación A.9](#). Finalmente, se puede obtener la [Ecuación A.10](#) y consecuentemente la [Ecuación A.11](#).

$$\frac{d}{dt} \delta C(t) = \left[ \left( \frac{dQ}{dt} \right)_{in} \frac{1}{K} - \delta C(t) \right] \frac{K}{V} \frac{1}{\left( 1 + \frac{K_D}{V} \right)} \quad (\text{A.7})$$

$$G_D = \left( \frac{K_D}{V} \right) \quad (\text{A.8})$$

$$t_0 = \left( \frac{V}{K} \right) \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{d}{dt} \delta C(t) = \frac{\{(\delta C)_f - \delta C(t)\}}{t_0(1+G_D)} \quad (\text{A.10})$$

Donde

$$(\delta C)_f \equiv \frac{(dQ/dt)_{in}}{K} \quad (\text{A.11})$$

La solución para el sistema [A.11](#), es la [Ecuación A.12](#), donde en el tiempo  $t = \Delta t_0$  toda la [Glucosa](#) ha sido absorbida.

$$\delta C = \delta C_f \left[ 1 - e^{-(\Delta t)/t_0(1+G_D)} \right] \quad (\text{A.12})$$

Cuando  $\Delta t_0 \ll t_0(1+G_D)$  como parece ser el caso,  $\delta C$  aumenta aproximadamente de forma lineal respecto al tiempo, de acuerdo con la [Ecuación A.13](#).

$$\delta C(t) \cong \delta C_f \frac{t}{t_0(1+G_D)} \quad (\text{A.13})$$

Ahora bien, de la [Ecuación A.12](#) al expandir el exponencial y conservando solo el término lineal en  $t = \Delta t_0$ , podemos utilizar las definiciones de  $\delta C_f$  y  $t_0$  para obtener la [Ecuación A.14](#) y simplificarla a la [A.15](#). Podemos observar que  $\Delta Q/V$  representa el nivel de [Glucosa](#) en la sangre que se habría alcanzado por la ausencia o falta de un determinado mecanismo de control. Siguiendo el tiempo  $\Delta t_0$ , la concentración se comporta de acuerdo con la [Ecuación A.5](#). La solución para  $\delta C(t)$  con  $t > \Delta t_0$  es la [Ecuación A.16](#).

$$(\delta C)_{\max} = \delta C(\Delta t_0) = \left( \frac{\Delta Q}{\Delta t_0} \right) \left( \frac{1}{K} \right) \frac{\Delta t_0}{\left( \frac{V}{K} \right) (1 + G_D)} \quad (\text{A.14})$$

Es decir:

$$(\delta C)_{\max} = \left( \frac{\Delta Q}{V} \right) \frac{1}{(1 + G_D)} \quad (\text{A.15})$$

$$\delta C(t) = (\delta C)_{\max} e^{-\frac{(t - \Delta t_0)}{\tau_0(1 + G_D)}} \quad (\text{A.16})$$

De la última expresión se puede observar el comportamiento exponencial en la solución de  $\delta C(t)$ , dado que de manera intuitiva el cuerpo trata de llegar a un equilibrio, el valor de  $\delta C(t)$  al evaluarse en tiempos grandes tiende al valor nominal de  $\delta C(t)_{\min}$ . El comportamiento de la curva se muestra en la [Figura A.1](#).

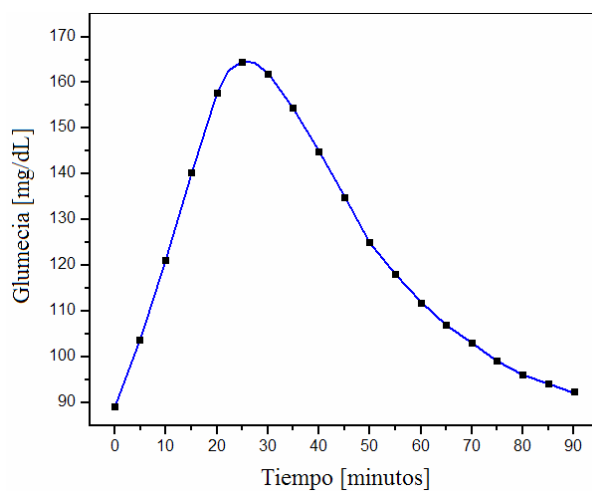


Figura A.1 Modelo de la Curva de Tolerancia a la Glucosa.

Se puede inferir con esta figura, que el nivel de **Glucemia** se incrementa de forma casi “lineal” hasta un tiempo de 25 minutos, después de este lapso, se activa el control de la concentración de **Glucosa** en sangre y el nivel desciende hasta alcanzar un nivel estable y dentro de un parámetro aceptado como normal.

### ANEXO 3. PROGRAMACIÓN DINÁMICA

**ESTIMACIÓN DE C y S.** Los vectores que a continuación se comparan, representan curvas en un espacio bidimensional:

$$A = \{120, 119, 118, 117, 119, 122, 126, 129\}$$

$$B = \{106, 104, 100, 95, 90, 89, 92, 94\}$$

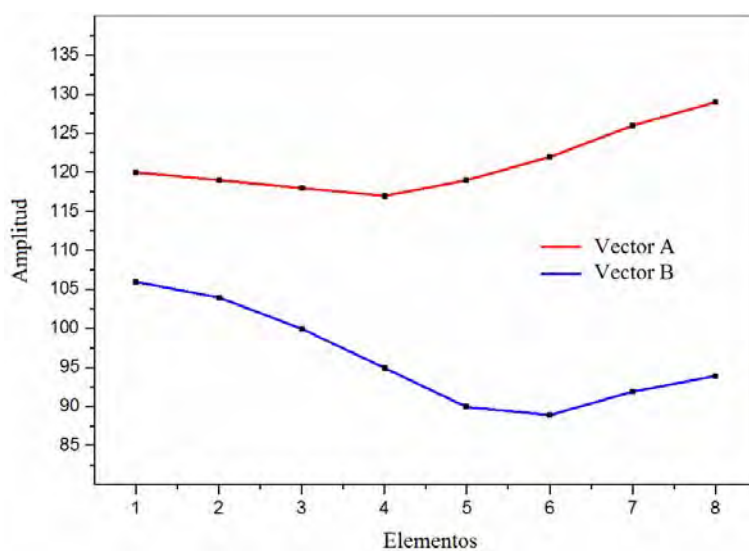


Figura A3.1 Dos vectores que se van a comparar utilizando programación dinámica.

Mostrados en la [Figura A3.1](#), los valores de cada muestra se indican debajo de los mismos en forma de secuencia de puntos.

El primer paso para llevar a cabo la DP es formar una MD, y una MC. Los elementos  $md_{ij}$  se obtienen de la [Ecuación A3.1](#).

Donde  $a_i \in A$  &  $b_j \in B$ , con  $i = 1, \dots, K$  &  $j = 1, \dots, K$ , donde  $K$  es el total de muestras.

$$md_{ij} = |x_i - y_j| \quad (A3.1)$$

$$MD = \begin{bmatrix} 14 & 16 & 20 & 25 & 30 & 31 & 28 & 26 \\ 13 & 15 & 19 & 24 & 29 & 30 & 27 & 25 \\ 12 & 14 & 18 & 23 & 28 & 29 & 26 & 24 \\ 11 & 13 & 17 & 22 & 27 & 28 & 25 & 23 \\ 13 & 15 & 19 & 24 & 29 & 30 & 27 & 25 \\ 16 & 18 & 22 & 27 & 32 & 33 & 30 & 28 \\ 20 & 22 & 26 & 31 & 36 & 37 & 34 & 32 \\ 23 & 25 & 29 & 34 & 39 & 40 & 37 & 35 \end{bmatrix}$$

La matriz MD es  $\rightarrow \{A \setminus B\}$  y la MC es de la misma dimensión y se forma a partir de MD. Los elementos de MC se obtienen a partir de la relación recursiva descrita en la Ecuación A3.2.

$$mc_{ij} = md_{ij} + \min \langle mc_{i-1j-1}, mc_{i-1j} \text{ ó } mc_{ij-1} \rangle \quad (A3.2)$$

$$C_r = C \frac{\sum_{n=1}^k |a_n| - \sum_{n=1}^k |b_n|}{\sum_{n=1}^k |a_n| + \sum_{n=1}^k |b_n|} \quad (A3.3)$$

La matriz MC se debe de obtener renglón por renglón. El segundo término en el lado derecho de la ecuación indica que se selecciona el mínimo de los tres elementos en MC que rodeen a la izquierda, arriba-izquierda y por arriba al elemento  $mc_{ij}$ . Si alguno de los elementos del segundo término del lado derecho tuviera subíndices menores a 1, no es considerado.

$$MC = \begin{bmatrix} 14 & 30 & 50 & 75 & 105 & 136 & 164 & 190 \\ 27 & 29 & 48 & 72 & 101 & 131 & 158 & 183 \\ 39 & 41 & 47 & 70 & 98 & 127 & 153 & 177 \\ 50 & 52 & 58 & 69 & 96 & 124 & 149 & 172 \\ 63 & 65 & 71 & 82 & 98 & 126 & 151 & 174 \\ 79 & 81 & 87 & 98 & 114 & 131 & 156 & 179 \\ 99 & 101 & 107 & 118 & 134 & 151 & 165 & 188 \\ 122 & 122 & 130 & 141 & 157 & 174 & 188 & 200 \end{bmatrix}$$

El valor del **Coût**,  $C$ , es el elemento que se encuentra en la esquina inferior derecha de la MC, para el ejemplo  $mc_{88} = 200$ .

Por lo tanto, para incluir el factor de corrección para  $C$ . El **Coût** corregido  $C_r$  está dado por la [Ecuación A3.3](#)

Dando lugar al factor  $S$  que determina la similitud entre las formas de los vectores. Existe un camino  $P$  que une la esquina inferior derecha con la esquina superior izquierda de MC con el menor **Coût** posible, el factor  $S$  se obtiene a partir de la resta de los subíndices de los elementos  $mc_{ij}$  que forman el camino. El primer elemento de  $P$ ,  $p_1$  es  $mc_{ij}$ , cuando  $i = j = K$ ; los siguientes, se obtienen de la siguiente forma:

1. El primer elemento de  $P$  es el elemento de la esquina inferior derecha de MC,  $mc_{ij}$ .
2. Hacer que  $a = i$  &  $b = j$ , es decir tanto  $a$  como  $b$  se inicializan con  $K$
3. Obtener el siguiente elemento de  $P$  a partir de la [Ecuación A3.4](#)

En este ejemplo, tenemos que:

$$\sum A = |120| + |119| + |118| + |117| + |119| + |120| + |119| + |122| + |126| + |129| = 1209$$

$$\sum B = |106| + |104| + |100| + |95| + |90| + |89| + |92| + |94| = 770$$

$$C = 200$$

El **Coût** corregido es:

$$C_r = 200 \frac{1209 - 770}{1209 + 770} = 44.36584$$

$$p_w = \min \left( mc_{a-1,b-1}, mc_{a,b-1} \text{ ó } mc_{a-1,b} \right) \quad (\text{A3.4})$$

Con  $w = 2, 3, 4, \dots$

El siguiente elemento  $p_w$  del camino será un elemento de MC. Las coordenadas del elemento  $mc$  seleccionado en la [Ecuación A3.3](#) son almacenadas en  $i$  &  $j$ . Estos valores se realimentan al paso 2. El proceso se detiene cuando el elemento seleccionado sea  $mc_{11}$ .

Para el caso de este ejercicio, los elementos de  $P$  son  $mc_{88}$ ,  $mc_{77}$ ,  $mc_{66}$ ,  $mc_{55}$ ,  $mc_{44}$ ,  $mc_{33}$ ,  $mc_{22}$  y  $mc_{11}$ , cada subíndice  $ij$  indica que el elemento  $i$ -ésimo de A corresponde al  $j$ -ésimo elemento de B. El valor de similitud  $S$  entre los dos vectores se obtiene de la [Ecuación A3.5](#). Para comprobar que el camino encontrado es el correcto, se deberán sumar los elementos de la matriz MD indicados por  $P$ . En este ejemplo, los elementos



MC seleccionados indican que el camino más corto es la diagonal mayor; si se suman los elementos de MD correspondientes a la misma ruta  $P$  de la misma diagonal, el resultado será 200 que es igual a  $mc_{88}$  el cual corresponde a  $C$ . De manera que para este ejemplo, el valor de  $S = 0$ , dado que las diferencias de los elementos de A se corresponden con los de B, al tener la diagonal principal de MD,  $n^P = 1$  y  $n^D = 1$ , concluyendo entonces que  $S_r = 0$ , con la [Ecuación A3.6](#).

$$S = \sum |i - j|; \quad \forall (i, j : mc_{ij} \in P) \quad (\text{A3.5})$$

Recordemos que las métricas que comprenden tanto a  $C$  como a  $S$ , se basan en un procesamiento del tipo heurístico, enfocado a la experiencia de la persona que utiliza el procedimiento.

$$S_r = S \frac{n^P}{n^D} = \frac{0 * 1}{1} = 0 \quad (\text{06})$$

Para el ejemplo utilizado, el camino más corto es la propia diagonal principal, la que indica que las secuencias de datos que representan a  $P$  tienen formas “idénticas”, o que un vector es una versión a escala del otro.

La compensación aplica cuando la pendiente entre dos puntos sucesivos de  $P$ , se desvía de la pendiente de la diagonal principal. En este caso, a pesar de que el camino más corto está alejado de la diagonal, el factor  $S$  no deberá incrementar su valor considerablemente, ya que al no haber cambio de pendiente en  $P$  significa que éste y la diagonal mayor son paralelos.

## ANEXO 4. INTELIGENCIA ARTIFICIAL

En las **Redes Neuronales** básicas se analiza un proceso iterativo para hallar los valores de los pesos adecuados para una aplicación concreta. Con estas descripciones, cada punto del *espacio de pesos* tiene asociado un cierto valor de error. El proceso de aprendizaje es un intento iterativo por hallar los pesos que minimizan el error.

En el caso del modelo por **Redes Neuronales Artificiales** utilizado, para efecto de esta tesis, la memorización de patrones es bastante intuitiva.

Presupone que  $y_i = x_i$  y establece una correspondencia  $\Phi$  de  $x$  en  $x$  tal que  $\Phi(x_i) = x_i$ ,  $y$ , si algún  $x$  arbitrario está más próximo a  $x_i$  que cualquier otro  $x_j$ , con  $j = 1, 2, \dots, L$ , entonces es  $\Phi(x) = x_i$ .

No es difícil construir matemáticamente una memoria como ésta, si se aplica la restricción adicional consistente en que los vectores  $x_i$  constituyan un conjunto ortonormal (para el ejemplo más sencillo). Se define un conjunto ortonormal mediante la relación  $x_i y_j = \delta_{ij}$  en donde  $\delta_{ij} = 1$  si  $i = j$  y  $\delta_{ij} = 0$  si  $i \neq j$ . Para construir una **Memoria Inteligente** interpoladora, se define la función de la **Ecuación A4.1**

$$\Phi(x) = (y_1 x_1^T + y_2 x_2^T + \dots + y_L x_L^T) x_0 \quad (\text{A4.1})$$

Si  $x_1$  es el vector de entrada, entonces  $\Phi(x_1) = Y_1$ , puesto que el conjunto de vectores  $x$  es ortonormal. Este resultado se puede apreciar a partir del siguiente ejemplo, donde  $x_2$  es el vector de entrada y a partir de la **Ecuación A4.1** se obtiene **A4.2**

$$\begin{aligned} \Phi(x_2) &= (y_1 x_1^T + y_2 x_2^T + \dots + y_L x_L^T) x_2 & (\text{A4.2}) \\ \Phi(x_2) &= (y_1 x_1^T x_2 + y_2 x_2^T x_2 + \dots + y_L x_L^T x_2) \\ \Phi(x_2) &= (y_1 \delta_{12} + y_2 \delta_{22} + \dots + y_L \delta_{L2}) \end{aligned}$$

Todos los términos  $\delta_{ij}$  de la expresión son 0, salvo  $\delta_{22}$  que es igual a 1; entonces el resultado es el siguiente:

$$\Phi(x_2) = y_2$$

Si el vector de entrada es distinto de uno de los ejemplares, tal como  $x = x_i + d$ , entonces la salida es:

Donde:

$$\Phi(x) = \Phi(x_i + d) = y_i + e$$

$$e = (y_1 x_1^T + y_2 x_2^T + \dots + y_L x_L^T) d$$

Obsérvese que no existe ninguna condición en el tratamiento del asociador lineal. Además, obsérvese que tampoco existe ningún entrenamiento previo implicado en la definición del asociador lineal. La función que asocia  $x$  con  $y$  se define mediante la expresión matemática de la [Ecuación A4.1](#).

Los modelos asociativos comparten esta característica. El modelo de una [Memoria Artificial](#) utiliza la aproximación de procesamiento distribuido.

La [Memoria Artificial](#) consta de dos capas de elementos que están completamente interconectados entre capas. Que al igual que en otras redes neuronales, existen pesos que se asocian a las conexiones entre elementos de un proceso. A diferencia de otras arquitecturas, estos pesos se determinan por anticipado, así es posible identificar a todos los vectores de entrenamiento.

Se toma el procesamiento del modelo del asociador lineal para construir la matriz de pesos. Dados  $L$  pares de vectores que constituyen al conjunto de ejemplares que deseamos almacenar, se construye la matriz la [Ecuación A4.2](#)

$$w = y_1 x_1^T + y_2 x_2^T + \dots + y_L x_L^T \quad (\text{A4.2})$$

Esta ecuación genera los pesos de las conexiones procedentes de la capa  $x$ , con destino en la capa  $y$ . Por ejemplo, el valor  $w_{23}$  es el peso de la conexión procedente de la tercera unidad de la capa  $x$ , con destino en la segunda unidad de la capa  $y$ .

Para construir los pesos de las unidades de la capa  $x$ , sólo hay que tomar la transpuesta de la matriz de pesos,  $w^T$ . Se transforma la [Memoria Artificial](#) en una memoria asociativa construyendo la matriz de pesos como en la [Ecuación A4.3](#)

$$w = x_1 x_1^T + x_2 x_2^T + \dots + x_L x_L^T \quad (\text{A4.3})$$

En este caso la matriz de pesos es cuadrada y simétrica.

Una vez que se construye la matriz de pesos, la **Memoria Artificial** se emplea para recordar información, en este proceso se llevan a cabo los siguientes pasos:

1. Se aplica un par de vectores inicial  $(x_0, y_0)$  a los elementos de proceso de la **Memoria Artificial**.
2. Se propaga la información de la capa “x” a la capa “y”, y se actualizan los valores de las unidades de la capa “y”. Aunque siempre se empieza por la propagación de “x” a “y”, se puede empezar en la dirección contraria.
3. Se vuelve a propagar la información ya actualizada hacia la capa “x”, y se actualizan las unidades que se encuentran allí.
4. Se repiten, 2 y 3 hasta que ya no existen cambios en las unidades de ambas capas.

Si todo va bien, el estado final, ya estable, recuerda alguno de los ejemplares previamente empleado para construir la matriz de pesos. En este ejemplo se supone que se sabe algo acerca del vector  $x$  deseado, quizá no se sepa nada acerca del vector  $y$ , asociado, se espera que la salida final sea el ejemplar cuyo vector  $x_1$  sea el más próximo al vector de entrada original,  $x_0$ .

Si se deposita demasiada información en una **Memoria Artificial**, se produce el fenómeno **Crosstalk** o Interferencia Cruzada, entre tramas ejemplares. La interferencia cruzada sucede si las tramas ejemplares están muy próximas entre sí. La interacción entre estas tramas próximas da lugar a la creación de estados estables espurios. En ese caso, la **Memoria Artificial** se estabiliza en vectores sin sentido y no memoriza la información. El procesamiento básico que realiza cada unidad de **Memoria Artificial** es similar al que se hace mediante un elemento general de proceso. Las unidades calculan sumas de productos de las entradas por los 4 pesos, para determinar un valor de entrada  $\xi$ , en la capa  $y$ , tenemos la **Ecuación A4.4**

$$\xi^y = wx; \quad \xi_i^y = \sum_{j=1}^n w_{ij} x_j \quad (\text{A4.4})$$

En donde  $\xi^y$  es el vector de valores de la capa  $y$ : En términos de las unidades individuales  $y_i$  tal como se muestra en la **Ecuación A4.4** con la sumatoria.

En la capa x:

$$\xi^x = w^T y; \quad \xi_i^x = \sum_{j=1}^m y_j w_{ji}$$

Las magnitudes n y m son las dimensiones de las capas x e y, respectivamente. El valor de salida para cada elemento de proceso depende del valor neto de la entrada, y del valor actual de salida de esa capa. El nuevo valor de y en el instante t + 1, y(t+1), esta relacionado con el valor de y en el instante t, y(t), mediante la [Ecuación A4.5](#)

$$y_i(t+1) = \begin{cases} +1 & \xi_i^y > 0 \\ y_i(t) & \xi_i^y = 0 \\ -1 & \xi_i^y < 0 \end{cases} \quad (\text{A4.5})$$

De manera similar, x (t+1) está relacionado con x(t) mediante la [Ecuación A4.6](#)

$$x_i(t+1) = \begin{cases} +1 & \xi_i^x > 0 \\ x_i(t) & \xi_i^x = 0 \\ -1 & \xi_i^x < 0 \end{cases} \quad (\text{A4.6})$$

A continuación se ilustra el procedimiento de una [Memoria Artificial](#) con un ejemplo concreto, memorizando vectores; de modo que sea:

$$x_1 = [+1 \quad -1 \quad -1 \quad +1 \quad -1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1 \quad +1]$$

$$y_1 = [+1 \quad -1 \quad -1 \quad -1 \quad -1 \quad +1]^T$$

$$y_1 x_1 = \begin{matrix} & \begin{matrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 \end{matrix} \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \end{matrix} & \begin{bmatrix} +1 & -1 & -1 & +1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 & +1 \\ -1 & +1 & +1 & -1 & +1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 \\ -1 & +1 & +1 & -1 & +1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 \\ -1 & +1 & +1 & -1 & +1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 \\ +1 & -1 & -1 & +1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 & +1 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

$$x_2 = [+1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1 \quad -1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1]$$

$$y_2 = [+1 \quad +1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1]^T$$

Se hacen largos estos vectores a propósito, para minimizar la interferencia cruzada.

El cálculo a mano de la matriz de pesos es tedioso, pero la matriz de pesos es dispersa.

$$y_2 x_2 = \begin{matrix} & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \end{matrix} & \begin{bmatrix} +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 \\ +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 \\ +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 \\ +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & +1 & +1 \\ -1 & -1 & -1 & +1 & +1 & +1 & -1 & -1 & +1 & +1 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

La matriz de pesos es:

$$w = y_1 x_1 + y_2 x_2$$

$$y_2 x_2 = \begin{matrix} & 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 & 8 & 9 \\ \begin{matrix} 0 \\ 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \\ 5 \end{matrix} & \begin{bmatrix} +2 & 0 & 0 & 0 & -2 & 0 & +2 & 0 & -2 & 0 \\ 0 & +2 & +2 & -2 & 0 & -2 & 0 & +2 & 0 & -2 \\ 0 & +2 & +2 & -2 & 0 & -2 & 0 & +2 & 0 & -2 \\ 0 & +2 & +2 & -2 & 0 & -2 & 0 & +2 & 0 & -2 \\ -2 & 0 & 0 & 0 & +2 & 0 & -2 & 0 & +2 & 0 \\ 0 & -2 & -2 & +2 & 0 & +2 & 0 & -2 & 0 & +2 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Para hacer la primera prueba se selecciona un vector "x" semejante a  $x_1$  con la restricción en que solo uno de sus elementos sea distinto, en este caso el primer elemento:

$$x_0 = [-1 \quad -1 \quad -1 \quad +1 \quad -1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1 \quad +1]$$

Esta situación representa un ruido del vector de entrada, el vector inicial para "y" es uno de los vectores de entrenamiento como:

$$y_0 = [+1 \quad +1 \quad +1 \quad +1 \quad -1 \quad -1]^T$$

Se observa que en un sistema real es posible que no se tenga un conocimiento previo del vector de salida, si es necesario, se utiliza un vector aleatorio.

Se va a propagar primeramente desde x hasta y, las entradas netas de las unidades y se representan a continuación:

$$\xi^y = wx_0^T = \begin{bmatrix} +4 \\ -12 \\ -12 \\ -12 \\ -4 \\ +12 \end{bmatrix}$$

El nuevo vector de y es:

$$y_n = [+1 \ -1 \ -1 \ -1 \ -1 \ +1]^T$$

Que es también uno de los vectores de entrenamiento: Haciendo de nuevo la propagación de vuelta a la capa x, se obtiene:

$$\xi^x = w^T y_n = \begin{bmatrix} 0 \\ +4 \\ -8 \\ -8 \\ +8 \\ -4 \\ +8 \\ +4 \\ -8 \\ -4 \\ +8 \end{bmatrix} \quad x_n = \begin{bmatrix} 0 \\ +1 \\ -1 \\ -1 \\ +1 \\ -1 \\ +1 \\ +1 \\ -1 \\ -1 \\ +1 \end{bmatrix}$$

$$x_n = [+1 \ -1 \ -1 \ +1 \ -1 \ +1 \ +1 \ -1 \ -1 \ +1]^T$$

Las pasadas anteriores no dan lugar a cambios, así que se ha terminado. La [Memoria Artificial](#) recuerda con éxito al conjunto de entrenamiento.

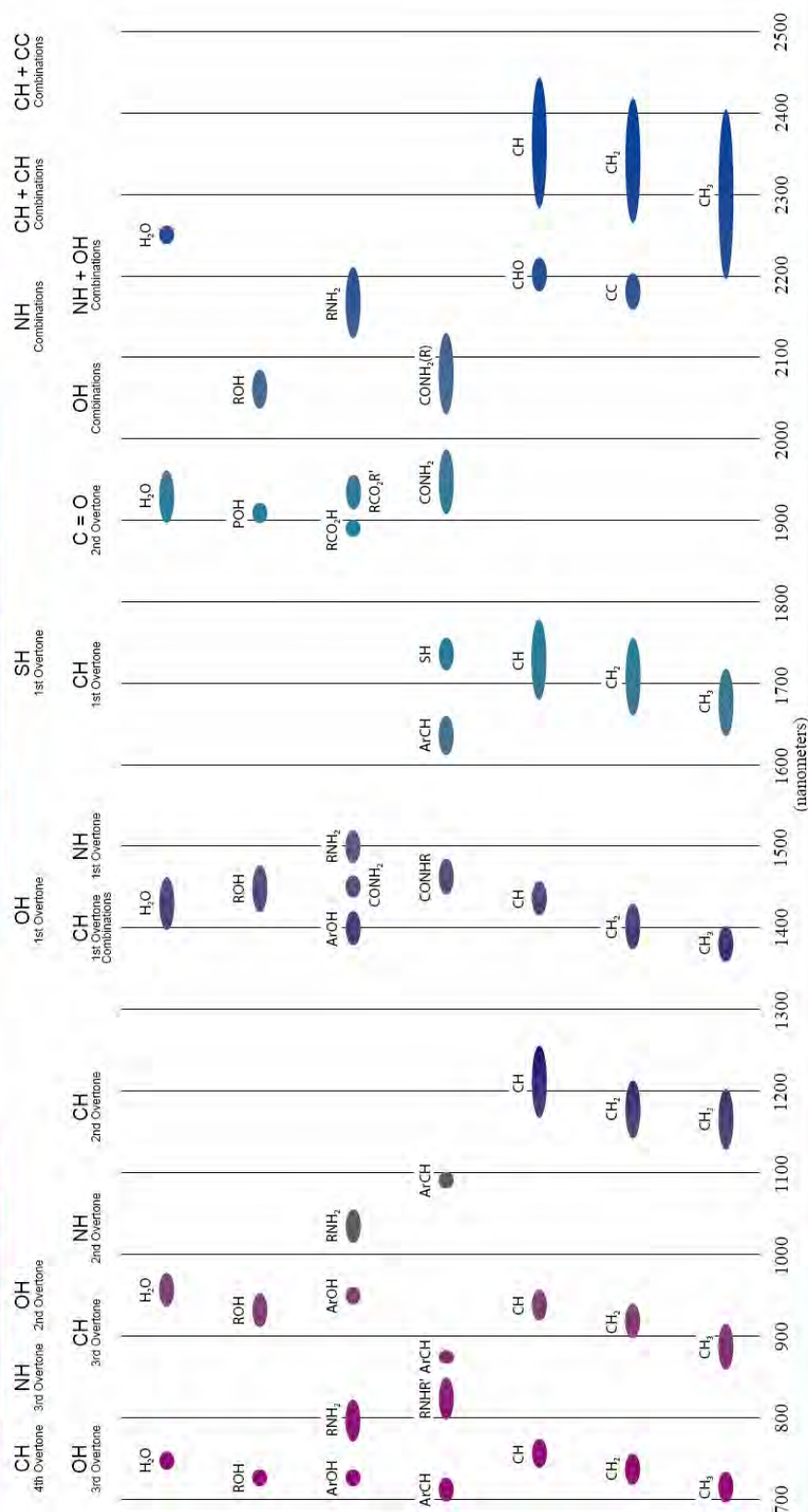


COMBINATION BANDS REGION

SECOND OVERTONE REGION

THIRD OVERTONE REGION

FIRST OVERTONE REGION



Data sources:  
 Ellis, I.W. (1923) Molecular Absorption Spectra of Liquids Below 3  $\mu$ . *Trans. Faraday Soc.* 19: 23, pp. 882-892.  
 Goulet, D.A. (1960) Spectro-structure correlations for the Near-Infrared region. *J. Mol. Liq.* 1: 1, pp. 140-141.  
 Goulet, D.A. (1962) Spectro-structure correlations for the Near-Infrared region. *J. Mol. Liq.* 2: 1, pp. 140-141.  
 Kow, W. (1994) Near-infrared Spectroscopy: I. Spectral identification and analytical applications. *Spectrochimica Acta*, vol. 6, pp. 257-287.  
 Wynn, L. and Lo, S.-C. (2002) Spectro-Structure Correlations in the Near-Infrared. In *Handbook of Vibrational Spectroscopy*, Vol. 3, Wiley, UK, pp. 1817-1837.  
 Wehman, J. (2000) *Handbook of Organic Compounds: NIR, IR, Raman, and UV-Vis Spectra* Farming Polymeric and Substances, Vol. 1, Academic Press, pp. 77-197.



Near-IR Absorption Bands

© 2005 Analytical Spectral Devices

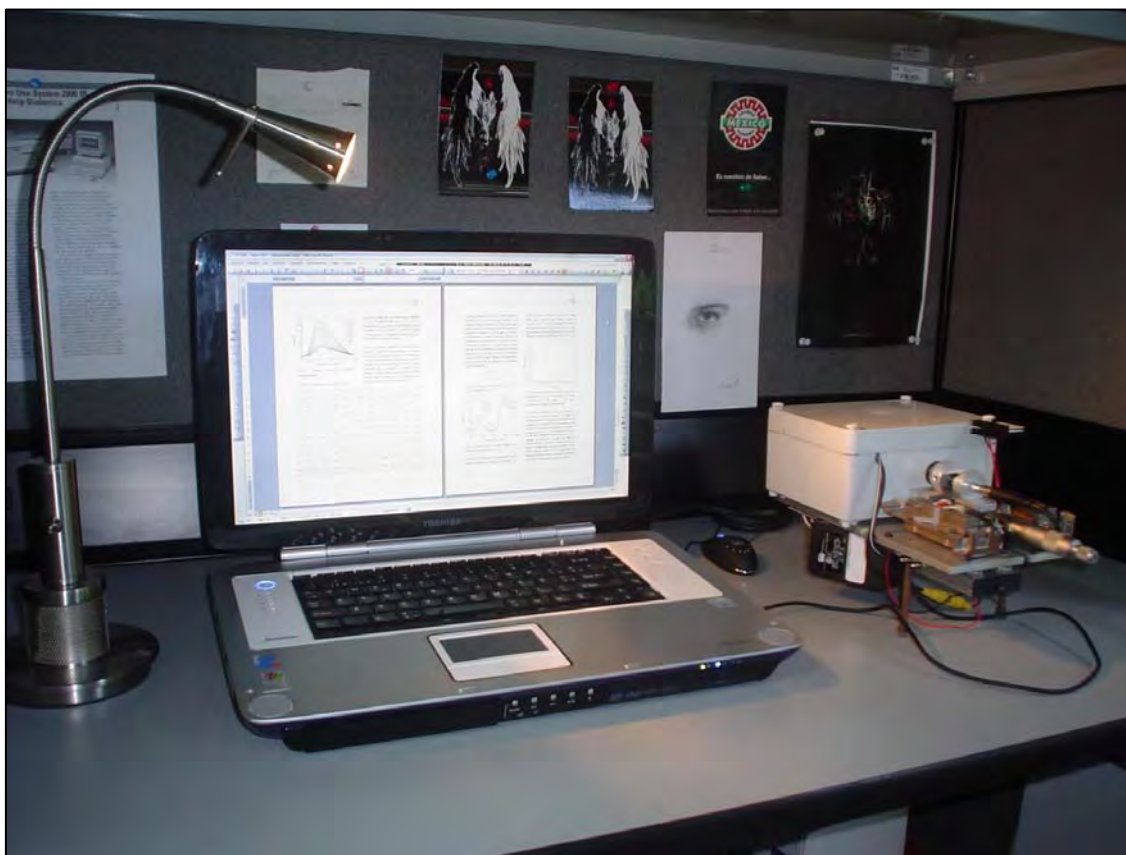
www.asdi.com

ANEXO 5. NIR

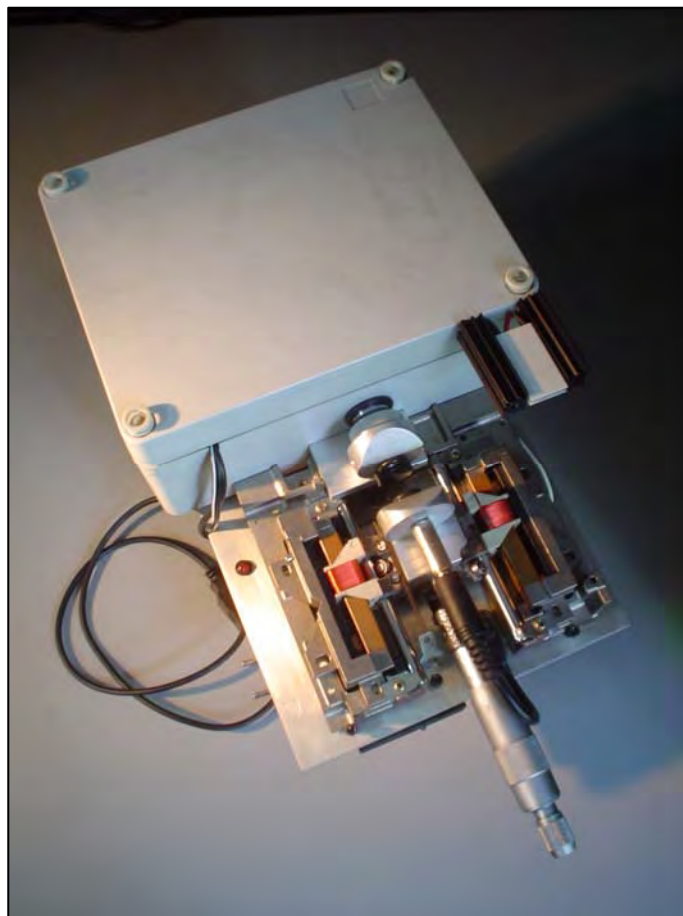




## ANEXO 6. FOTOGRAFÍAS DEL PROTOTIPO



En la imagen se muestran los elementos de trabajo, los cuales consisten en el prototipo que se muestra a la derecha el cual corresponde al Biosensor para obtener espectros de transmisión en IR cercano, y la PC. Debajo de la placa que sujeta todos los elementos ópticos, se hallan fuentes de alimentación, circuitos de control para voltajes y la tarjeta de captura de video, la cual entrega la señal digitalizada a la computadora, en esta misma se encuentran los varios algoritmos que realizan el procesamiento a la señal y entregando un resultado en forma gráfica por medio del monitor de la Laptop.



Esta imagen corresponde al prototipo diseñado expresamente para el trabajo de investigación que significa la tesis. A pesar de su gran complejidad estructural, posee una fácil operación, primeramente se encuentran los dispositivos mecánicos que ayudan a sujetar el dedo en un arreglo mecánico que permite desplazamientos controlados de 100 micrómetros. El dedo esta fijo sin posibilidad de movimiento entre dos placas perforadas, la primera sujeta en el interior del orificio la lámpara que hace incidir toda la luz al dedo, la segunda placa posee otro orificio el cual colecta la luz transmitida a la caja negra en cuyo interior se encuentran los tres dispositivos que conforman al arreglo del [Círculo de Rowland](#) (Slit, rejilla holográfica cóncava y el Sensor).

---

## REFERENCIAS

- [I.1] Norma Oficial Mexicana, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. *NOM-015-SSA2-1994*.
- [I.2] Víctor González Rumayor et. al. “Aplicaciones de biosensores en la industria alimentaria”, Informe de vigilancia Tecnológica. *Confederación Empresarial de Madrid, CEIM*. 2005.
- [I.3] Non-invasive monitoring of metabolites using near infrared spectroscopy: state of the art. *Horm Metab Res*. 1996 Oct; 28(10):527-34. Review. PMID: 8934210 [PubMed - indexed for *MEDLINE*]
- [1.1] Velasco-García M. y Mottram T. “Biosensor technology addressing agricultural problems”. Silsoe Research Institute, Wrest Park. Silsoe, Bedford, MK45 4HS, ROYAUME-UNI vol. 84 2003. **Journal Title** “Biosystems engineering” (Biosyst. eng.) **ISSN** 1537-5110
- [1.2] <http://www.ieee.org>
- [1.3] <http://www.glucowatch.com>
- [2.1] <http://www.imbiomed.com.mx>
- [2.4] Patel P.D. (2002). “Biosensors for measurement of analytes implicated in food safety: a review”. *Trends in Analytical Chemistry*, Volume 21, Number 2, February 2002 , pp. 96-115(20). Ed. Elsevier.
- [2.3] Kaye, W. (1954) Near-infrared Spectroscopy; I. Spectral identification and analytical applications, *Spectrochimica Acta*, vol. 6, pp. 257-287.
- [2.4] Gerard, M., Chaubey, A., Malhotra, B. D. (2002). “Application of conducting polymers to biosensors”. *Biosensors & Bioelectronics*, nº 17.
- [3.1] Goddu, R.F and Delker, D.A. (1960) Spectra-structure correlations for the Near-Infrared region. *Anal. Chem.*, vol. 32 no. 1, pp. 140-141.
- [3.2] Weyer, L. and Lo, S.-C. (2002) Spectra-Structure Correlations in the Near-infrared, In *Handbook of Vibrational Spectroscopy*, Vol. 3, Wiley, U.K., pp. 1817-1837.

- 
- [3.3] Poole Jr. Electron Spin Resonance. "A Comprehensive Treatise on Experimental Techniques"; *Interscience Publishers Inc.* New York, 1967.
- [4.1] Denardo, E. "Dynamic programming: models and applications", *Prentice Hall*, Cambridge, 1982
- [4.2] Grimaldi, R. "Discrete and combinatorial mathematics: an applied introduction", 5a ed, *Pearson*, Boston, 2003.
- [5.1] A. Nigrin. "Neural Network for pattern recognition." *The MIT Press*. 1993.
- [5.2] D.H. Ackley, G.E. Hinton, T.J. Sejnowski. "A Learning Algorithm for Boltzman Machines." 1985, Vol. 9, No. 1, Pages 147-169 *Cognitive Science*.
- [5.3] G.A. Carpenter and S. Grossberg. "Associative learning, adaptative patterns recognition and cooperative-competitive decision making by neural networks." *Hybrid and Optical Computing*, 1996.
- [5.4] G.A. Carpenter and S. Grossberg. "ART 2; self-organizing of stable category recognition codes for analog input patterns." *Computer*, 21(3), 1998
- [5.5] J.A. Freeman y D.M. Skapura. "Neural Networks. Algorithms, Applications and programming techniques." Ed. *Addison-Wesley*, 1991
- [5.6] Simon Haykin "Neural Networks" *Prentice Hall*, 1999
- [5.7] T. Kohonen. "He self organizing map." *IEEE*, Vol 78, 1990.
- [5.8] Simon Haykin, "Neural Network A Comprehensive Foundation", *Prentice Hall* 1999, pp 50-116
- [6.1] Heise, H. M., Marbach, R., Koschinsky T., and Grises, F. A., "Noninvasive Blood Glucose Sensors Based on Near-Infrared Spectroscopy," *Artificial Organs*, 18(6) 1994.
- [6.2] Reiss, S. M., "Glucose -and Blood- Monitoring Systems Vie for Top Spot," *Biophotonics International*, May/Jun. 1997.
- [6.3] David M. Haaland, et al. "Reagentless Near-Infrared Determinacion of Glucosa in Whole Blooding Using Multivariable Calibration", *Applied Spectroscopy*, vol 46 No. 1992.
- [6.4] Victor Luaña "Vibración de Moléculas Poliatómicas, Grupos Funcionales y el espectro IR de Baja Resolución" 2003.
- [6.5] Ellis, J.W. (1928) Molecular Absorption Spectra of Liquids Below 3 m, *Trans. Faraday Soc.* 1928, 25, pp. 888-898.
- [6.6] Calvin B. Coulter, et. al. "The Structure of the Ultraviolet Absorption Spectra of Certain Proteins and Amino Acids". *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 21, Number 2, February 2002, pp. 96-115(20) *The Journal of General Physiology*. J GEN PHYSIOL
-

- [6.7] Lloyd M. Aiello, “Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones”; ED. *American Diabetes Association*.
- [6.8] <http://www.diabetescare.com>
- [6.9] <http://www.accu-chek.com.mx/mx>
- [6.10] J. F. James and R. S. Sternberg, “The Design of Optical Spectrometers”, *Chapman And Hall LTD*, II New Fetter Lane, London 1982
- [6.11] Workman, J. (2000) Handbook of Organic Compounds: NIR, IR, Raman, and UV-Vis Spectra Featuring Polymers and Surfactants, Vol. 1, Academic Press, pp. 77-197.



*Comentarios, dudas o sugerencias  
relacionadas con este trabajo de  
tesis, escribelos al correo:*

[enomine.deo@gmail.com](mailto:enomine.deo@gmail.com)

*Subject:* 91uc0m37r0n01nv451v0