



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE INGENIERÍA**

**Biosensor electroquímico IoT para medición  
y control de glucosa en sangre**

**TESIS**

Que para obtener el título de

**Ingeniero Eléctrico Electrónico**

**P R E S E N T A**

Andrea Enciso Pinto

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Roberto Giovanni Ramírez Chavarría



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2022**

Biosensor electroquímico IoT para medición y  
control de glucosa en sangre

Andrea Enciso Pinto

2022

*Esta tesis costó lágrimas, sudor y sangre...*

*... literalmente*

# Dedicatoria

A mis padres, que han estado en cada paso del camino, siempre ayudándome a encontrar un sueño al que aferrarme. Por dar todo para que yo estuviera bien y para que esta enfermedad no me detuviera, este trabajo es el fruto de todo lo que han hecho por mí.

A mi hermana, Sofía, que ha cuidado de mí en cada paso, con quien me aventuré a la gran ciudad a ser independiente, y quien se aseguró siempre de que la libertad no se me fuera de las manos.

A mi gran amor, Fernando, este trabajo también es tuyo, por estar en primera fila para echarme porras y por tener fe en mí aun cuando yo no la tenía. Por creer que soy capaz de conquistar el mundo y hacerme creerlo también. Por no dejarme rendirme nunca y por siempre estar en mi equipo.

A mis queridos amigos. Gerardo, por recordarme que existen los buenos amigos y enseñarme que los mejores ingenieros se ayudan unos a otros. A Alberto y Raúl, por ser la causa de tantas risas, por todas las aventuras y por ser mi familia fuera de casa. ¡Lo logramos!

A Pollyanna, la luz peluda que me dio fuerza para terminar lo que había

empezado. A Fiorella, mi querida amiga a distancia, que me recordó la razón por la que empecé todo esto, ella que sabe lo que es estar en mis zapatos y comprende lo que es ser paciente y tratar de llevar una vida.

Esta tesis también está dedicada a Edalí Cruz Ramírez, quien fuera la primera maestra en creer en mí, en confiar que llegaría lejos, a ella, que hoy es una estrella brillando en el cielo y que sé que está viendo esto.

Y a todos aquellos que me tendieron su mano para dar los pasos que más me costaron, y por ser parte de mí. ¡Gracias!

# Agradecimientos

Al Doctor Roberto Ramírez Chavarría por todo el apoyo dado para la realización de este proyecto. Al Mtro. Bryan Álvarez Serna por sus enseñanzas en el área de biosensores y el cobijo académico durante este proyecto. Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, en particular al Instituto de Ingeniería, por las facilidades prestadas para este proyecto de investigación. Esta tesis fue realizada gracias al apoyo del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) a través del proyecto UNAM-PAPIIT TA100221 y al Programa Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación (PAPIME) a través del proyecto UNAM-PAPIME PE101222.

# Índice general

Índice de figuras	8
Índice de tablas	10
<b>1. Introducción</b>	<b>11</b>
1.1. Antecedentes y motivación . . . . .	11
1.1.1. Diabetes en México y el mundo . . . . .	11
1.1.2. Monitoreo de Glucosa . . . . .	12
1.2. Planteamiento del problema . . . . .	14
1.3. Objetivos . . . . .	15
1.3.1. Objetivo General . . . . .	15
1.3.2. Objetivos Particulares . . . . .	15
1.4. Hipótesis . . . . .	15
1.5. Estructura de la tesis . . . . .	15
1.6. Comentarios finales . . . . .	16
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>17</b>
2.1. Sistemas electrónicos de salud ( <i>e-Health</i> ) . . . . .	17

2.2. Glucómetros y Sensores de glucosa . . . . .	18
2.3. Biosensores electroquímicos . . . . .	20
2.4. Biosensores electroquímicos de glucosa . . . . .	22
2.5. Técnicas electroanalíticas . . . . .	25
2.5.1. Coulumbimetría . . . . .	25
2.5.2. Amperometría . . . . .	25
2.5.3. Voltamperometría . . . . .	26
2.5.4. Cronoamperometría . . . . .	26
2.6. Circuito Potenciostato . . . . .	27
2.6.1. Análisis del circuito potenciostato . . . . .	28
2.7. Comentarios finales . . . . .	30
<b>3. Diseño y desarrollo del sistema</b>	<b>31</b>
3.1. Descripción modular . . . . .	31
3.2. Sistema de instrumentación con LMP91000 . . . . .	33
3.3. Instrumentación y caracterización . . . . .	34
3.4. Cronoamperometría en microcontrolador ESP32 . . . . .	36
3.5. Caracterización con celdas de prueba . . . . .	37
3.5.1. Celda Resistiva . . . . .	37
3.6. Selección de tira reactiva . . . . .	39
3.6.1. Diseño de circuito impreso . . . . .	40
3.7. Aplicación Móvil . . . . .	41
3.8. Comentarios finales . . . . .	42
<b>4. Resultados y discusión</b>	<b>44</b>

4.1. Caracterización del sistema . . . . .	45
4.1.1. Caracterización con celda de prueba resistiva . . . . .	45
4.1.2. Caracterización con celda de prueba RC . . . . .	46
4.2. Calibración . . . . .	48
4.2.1. Curva de calibración . . . . .	48
4.2.2. Ecuación de calibración . . . . .	51
4.3. Cálculo de error . . . . .	57
4.4. Pruebas de concepto . . . . .	60
4.5. Comentarios finales . . . . .	63
<b>5. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>64</b>
5.1. Conclusiones . . . . .	64
5.2. Perspectivas . . . . .	65
<b>A. Desarrollo de regresión lineal</b>	<b>66</b>
A.1. Para soluciones en $mM/L$ . . . . .	66
A.2. Para soluciones en $mg/dl$ . . . . .	67
<b>B. Circuitos y dispositivos usados</b>	<b>68</b>
B.1. Hoja de datos: Potenciostato LMP91000 . . . . .	69
B.2. Hoja de datos: Convertidor Analógico Digital ADS1115 . . . . .	70
B.3. Hoja de datos: Microcontrolador ESP32 . . . . .	71
<b>Bibliografía</b>	<b>74</b>

# Índice de figuras

2.1. Comparación de biosensores según su tipo. . . . .	22
2.2. Reacción de glucosa oxidasa, Tomada de Lee et al. 2021 [7].	23
2.3. Arquitectura de tira reactiva, Tomada de Hughes et al. 2013 [21]. . . . .	24
2.4. Diagrama de tira reactiva simplificado [20]. . . . .	24
2.5. Diagrama esquemático simplificado de un circuito potencios- tato para mediciones electroanalíticas. . . . .	27
2.6. Diagrama esquemático general de un potencióstato analógico.	28
3.1. Diagrama de bloques del sistema completo. . . . .	32
3.2. Diagrama modular de hardware. . . . .	33
3.3. Diagrama modular de software en microcontrolador y apli- cación móvil. . . . .	34
3.4. Diagrama esquemático del potencióstato LMP91000 con tira reactiva. . . . .	35
3.5. Diagrama modular de software para cronoamperometría en microcontrolador ESP32. . . . .	37

3.6. Celda de prueba resistiva. . . . .	38
3.7. Celda de prueba resistiva capacitiva. . . . .	38
3.8. Respuesta ideal de la cronoamperometría considerando que la amplitud del voltaje aplicado y la impedancia en la celda de prueba, De Strong, 2004 [27, p. 15] . . . . .	39
3.9. Tira reactiva One Touch y su distribución de electrdos. . . . .	40
3.10. Diseño de circuito impreso prototipo según IPC 2221 [34]. . . . .	41
3.11. Diagrama de flujo para aplicación móvil. . . . .	42
4.1. Gráfica resultado, barrido de voltajes con celda de prueba resistiva. . . . .	45
4.2. Cronoamperograma resultado para celda de prueba con ca- pacitor de $100 \mu F$ . . . . .	47
4.4. Cronoamperograma resultado para celda de prueba con ca- pacitor de $1000 \mu F$ y voltaje variable $v_1 = 250mV$ y $v_2 =$ $500mV$ . . . . .	47
4.3. Cronoamperograma resultado para celda de prueba con ca- pacitor de $1000 \mu F$ . . . . .	48
4.5. Curvas promediadas para soluciones con concentraciones glu- cosadas conocidas . . . . .	51
4.6. Ajuste a una recta mediante predicciones por regresión lineal	54
4.7. Ajuste a una recta mediante predicciones por regresión lineal para concentraciones en $mg/dl$ . . . . .	56
4.8. Pantallas de inicialización . . . . .	60
4.9. Pantallas de la aplicación . . . . .	61
4.10. Pantallas fuera de rango . . . . .	62

# Índice de tablas

4.1. Concentraciones conocidas para soluciones glucosadas . . .	49
4.2. Comparación de concentraciones y corrientes . . . . .	52
4.3. Datos utilizados para el cálculo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados (mM/L) . . . . .	52
4.4. Datos utilizados para el cálculo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados (mg/dl) . . . . .	55
4.5. Corrientes medidas por concentración . . . . .	58
4.6. Error de lectura por concentración por repetición . . . . .	58
4.7. Comparación de valores esperados contra predicciones. Nota: Todos los valores se encuentran en <i>mg/dl</i> . . . . .	59

# Capítulo 1

## Introducción

Cada año, en México y el mundo se incrementa significativamente el número de pacientes diabéticos, y con esto, el uso de dispositivos para medición de glucosa en sangre para monitoreo y control de los pacientes. Los insumos necesarios para el control del paciente constituyen un alto costo para los pacientes, hospitales y administraciones de los países, por lo que este proyecto se motiva con la mejora de la accesibilidad de los instrumentos de medición, buscando a su vez mantener la precisión respecto a la norma ISO asociada.

### **1.1. Antecedentes y motivación**

#### **1.1.1. Diabetes en México y el mundo**

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2019 [1], la población mayor de 20 años detectada con algún tipo de diabetes se in-

crementó del 9.2 % (2012) al 10.3 % (2018), siendo un aproximado de 8.6 millones de mexicanos diagnosticados previamente con este padecimiento. De estos, únicamente el 19.9 reportaron haberse realizado por lo menos una prueba de hemoglobina glicosilada, la cual refiere un promedio aproximado de la glucosa en sangre durante los últimos tres meses en porcentaje. En la encuesta antes mencionada, el porcentaje indica que el control de glucosa mediante pruebas de laboratorio es deficiente, dado su elevado precio y la baja frecuencia con la que se realizan este tipo de pruebas. Los costos directamente relacionados con el padecimiento, ya sean asociados al paciente o servicios de salud públicos o privados, han mantenido un incremento constante y considerable, desde un estimado de 232 billones de dólares en el mundo en 2007 a 727 billones de dólares para el año 2017 para adultos de entre 20 y 80 años, y se estima que el incremento continuará, proyectándose a 825 billones de dólares para el año 2030, siendo estas proyecciones conservadoras, pues, se asume que el gasto por paciente se mantendrá constante y solo considerando cambios demográficos [2].

### **1.1.2. Monitoreo de Glucosa**

La diabetes es una enfermedad crónico-degenerativa que afecta a las células pancreáticas encargadas de la producción de insulina y requiere el monitoreo de glucosa de manera periódica para un control óptimo. Así mismo, el reporte de dichas mediciones para la revisión y control con un médico especialista, son de gran ayuda para el análisis de patrones en los pacientes y estrategias de control personalizados [3]. Dada la gran variabilidad de niveles de glucosa en personas con Diabetes tipo 1, un mayor monitoreo

frecuentemente está correlacionado a un menor nivel en la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Adicionalmente, se ha demostrado que el monitoreo de las desviaciones en las mediciones de estas variabilidades puede predecir y, por tanto, prevenir, disminuciones súbitas en los niveles de glucosa, también conocidas como hipoglucemias, independientemente del nivel de hemoglobina glicosilada [4].

Investigaciones recientes mostraron que el 71 % de los usuarios de sistemas de automonitoreo de glucosa y el 60 % de los usuarios de sistemas de monitoreo continuo [5], nunca descargaron los registros guardados en el glucómetro fuera de las citas con su especialista, a pesar del incremento del uso de los dispositivos. Así mismo, el uso de aplicaciones para el control de informes de monitoreo de glucosa es del 16 %, sugiriendo un uso bajo de los sistemas de análisis de datos de glucosa en sangre. El uso de glucómetros conectados a los teléfonos inteligentes con aplicaciones dedicadas y almacenamiento en la nube puede incrementar el uso de datos descargados en el automanejo de la diabetes [6]. Es importante recalcar que los sistemas de automonitoreo de glucosa y monitoreo continuo de glucosa siguen manteniendo precios elevados no accesibles para todo el público.

La IDF (*Internacional Diabetes Federation*, por sus siglas en inglés) menciona los medicamentos e insumos esenciales para la diabetes, ya que para los pacientes que requieren insulina (el acceso a la insulina por sí misma es insuficiente, también se requieren jeringas, agujas, glucómetros y tiras reactivas que permitan la medición de niveles de glucosa) [2]. Sin embargo, en México aún no hay cifras de la medición de glucosa, por tanto, no es posible hacer un conteo preciso de los individuos que tienen acceso a los

insumos necesarios para el control de la diabetes.

De acuerdo a la IDF, el costo de la diabetes en términos monetarios es de aproximadamente 327 billones de dólares al año, por país, divididos en dos grandes rubros, 90 billones en disminución de la productividad laboral o recursos humanos, y 237 billones directamente relacionados con costos médicos [7] haciendo imperativa la reducción de costos en esta epidemia que repercuten no solo en las economías familiares, también en el sector sanitario y económico del país.

## 1.2. Planteamiento del problema

Para un paciente diabético, uno de las mayores dificultades presentadas al controlar esta enfermedad es el costo económico asociado al tratamiento, medicamentos e insumos necesarios, ya que si bien, en muchos casos, los servicios de salud proporcionan la insulina o metformina, que son los fármacos de primera línea para tratar esta enfermedad, no se proporcionan otros insumos indispensables para su control y monitoreo. Así mismo, para los servicios de salud, el monitoreo deficiente repercute en costos como hospitalizaciones y tratamientos especializados a raíz de las complicaciones que, en muchas situaciones, pueden llegar a ser prevenidos. Es por esto, que una de las motivaciones principales de este proyecto radica en la construcción de un dispositivo para monitoreo de glucosa que pueda disminuir los costos en producción y para el paciente que pueda, a su vez, ser desplegado virtualmente en cualquier dispositivo móvil, manteniendo la precisión en las mediciones cercana o mayor a la de los dispositivos comerciales de medición ( $\pm 20\%$ ).

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo General**

Diseñar funcionalmente un dispositivo de medición de glucosa en sangre, a partir de biosensores electroquímicos y una aplicación como método de despliegue de datos.

### **1.3.2. Objetivos Particulares**

Diseñar y calibrar el sistema de instrumentación electrónica para la medición de glucosa en sangre, minimizando los componentes electrónicos.

Diseñar e implementar una aplicación móvil compatible con el dispositivo de medición de glucosa en sangre, capaz de comunicarse vía bluetooth de bajo consumo (BLE) y mantener un historial.

## **1.4. Hipótesis**

El dispositivo diseñado para la medición de glucosa en sangre funcionará empleando el mínimo de componentes y tecnologías móviles de vanguardia.

## **1.5. Estructura de la tesis**

El resto de la tesis se divide de la siguiente manera:

En el Capítulo 2, se introduce el marco teórico con los conceptos más importantes relacionados con sistemas electrónicos y biosensores que sientan las bases para el sistema diseñado. En el Capítulo 3, se presentan los méto-

dos utilizados para el diseño y desarrollo del sistema completo, así como los componentes seleccionados para su óptimo funcionamiento. El Capítulo 4 muestra los resultados obtenidos a través de la experimentación, así como su análisis, discusión y comparación con resultados esperados. Finalmente, el Capítulo 5 expone las conclusiones y presenta, a su vez, las áreas de mejora del sistema completo.

## 1.6. Comentarios finales

Debido al creciente número de pacientes y al incremento en la demanda de dispositivos para medición de glucosa en sangre, se desarrolló este proyecto y cuyos objetivos fueron diseñar un dispositivo de medición de glucosa en sangre, a partir de biosensores electroquímicos y una aplicación como método de despliegue de datos, capaz de comunicarse vía BLE y mantener un historial. Para la mejor comprensión del tema, es necesario ahondar en el estado del arte.

# Capítulo 2

## Marco Teórico

La diversidad de dispositivos en el mercado permite que los pacientes tengan opciones abiertas tanto para sistemas de automonitoreo como sistemas de monitoreo continuo. Cabe mencionar que los sistemas digitales permiten que los pacientes con acceso a registros y datos estadísticos relacionados a sus mediciones previas, por lo que la *e-health* forma una parte importante de la interacción informática entre el paciente y el dispositivo. Así mismo, en este capítulo, se aborda información importante relacionada a los biosensores que permiten que se lleve a cabo la reacción química en las tiras reactivas para medición de glucosa en sangre.

### **2.1. Sistemas electrónicos de salud (*e-Health*)**

La población diabética mundial, depende de la medición de glucosa en sangre para la administración de insulina; representando la mayor aplicación

de biosensores en términos de número de dispositivos y tamaño de mercado [8] con el crecimiento de los dispositivos móviles y la globalización, se ha hecho necesario el diseño de biosensores de glucosa mucho más compactos, que permitan el uso y transmisión de datos en teléfonos electrónicos o incluso aplicaciones móviles, aplicando las tecnologías de la información y comunicaciones para la atención de la salud, la vigilancia y documentación sanitaria; en un proceso llamado ciber medicina o *e-health* [8].

La *e-health* es un campo emergente dentro de la interacción de la informática médica, la biomedicina, la salud pública y los negocios; la cual se refiere a la disponibilidad de los servicios e informaciones sanitarias a través de Internet y sus tecnologías relacionadas. En un sentido amplio, se considera que este término no caracteriza solo al desarrollo tecnológico, pero también un cambio en la visión de la salud, y el compromiso de tener un pensamiento global y conectado que repercuta en el cuidado local y mundial de la salud. La letra “e” dentro de este término no solo engloba a la electrónica, sino también la eficiencia, evidencia, empoderamiento, educación, extensión, ética, entretenimiento y equidad en el cuidado de la salud [9].

## 2.2. Glucómetros y Sensores de glucosa

Hasta la década de los 60, el principal método para medición de glucosa era por medio de la glucosa en orina, únicamente en laboratorios médicos o en hospitales, hasta que más tarde se introdujeron las tiras de inmersión de glucosa oxidasa en orina. Sin embargo, la medición de glucosa en orina no permite la detección de hipoglucemias y es solo posible hasta que se excede

un umbral renal de glucosa por varias horas [10].

Posteriormente, se introdujeron las primeras tiras de medición en sangre por colorimetría proporcional a la concentración de glucosa, aunque se presentaba un alto porcentaje de error observacional debido a la interpretación necesaria para determinar tal concentración, ya que esta es subjetiva [11].

Estos sistemas de medición, tan necesarios en el tratamiento de la diabetes, fueron desarrollados en 1965 por el profesor Leland C. Clark Jr., dentro del Colegio Universitario Médico de Alabama. Este método fue desarrollado de la siguiente manera: al usar una membrana de cuprofano-glucosa oxidasa cuprofano y un electrodo de pH; la glucosa se difunde a través de la misma y es convertida en ácido glucónico, que se difunde a través de un vidrio sensible a pH y de vuelta a la solución donadora. Esto provoca una caída en el pH, que es determinada por la concentración de glucosa en la solución [12].

Los glucómetros, como se conocen hoy, son el resultado de la búsqueda para eliminar los errores humanos en las mediciones y hacerlos más accesibles para la automonitoreo de glucosa en sangre, siendo este el fluido corporal con mayor versatilidad.

Actualmente, la atención en cuanto al estudio y desarrollo de dispositivos de monitoreo de glucosa se ha enfocado en aquellos portables y de monitoreo continuo, sobre todo con la llegada de los teléfonos inteligentes que poseen una mayor capacidad tecnológica para otorgar un análisis más profundo a de la actividad y el estado de salud de un individuo. Además, estos dispositivos permiten un control continuo y en tiempo real de información

fisiológica de manera dinámica y no invasiva de marcadores bioquímicos en analitos biológicos distintos a la sangre, tales como sudor, saliva y fluidos intersticiales, entre otros [13].

El aumento de la precisión de los sensores de glucosa y el establecimiento de métodos de calibración de los sistemas de monitoreo continuo usando glucosa sanguínea, así como la creación de la bomba de insulina, han hecho que este tipo de biosensores se conviertan en el estándar de oro para el manejo de la diabetes tipo 1, especialmente cuando es inducido en el diagnóstico temprano [7]. Sin embargo, la complejidad de la homeostasis o equilibrio de la glucosa presenta un reto para el monitoreo continuo y control estricto de la concentración de glucosa en las células. Entre los factores que afectan este equilibrio se encuentran el metabolismo del paciente, el estrés fisiológico y sus actividades del día, que tienen un efecto significativo en la dinámica de la glucosa y la insulina, así como en la respuesta galvánica de la piel, acorde a Lee y colaboradores. Todo esto hace que los monitoreos de una sola toma sigan siendo los más precisos para controlar el estado actual del organismo del paciente y en las modificaciones del tratamiento a mediano y largo plazo; así como dentro del automonitoreo.

### **2.3. Biosensores electroquímicos**

La cuantificación de procesos biológicos y bioquímicos tiene una gran variedad de utilidades que van desde la biotecnología, la medicina y las aplicaciones para la academia; su uso se ha amplificado tanto que se espera que la demanda global de estos sensores alcanzara los veinte millones de dólares

para el año 2020 [14]. A pesar de que existen muchas técnicas para la construcción de biosensores, las técnicas electroquímicas permiten la captura y reconocimiento de eventos biológicos que pueden traducirse directamente a un lenguaje informático, confiriéndoles ventaja sobre otro tipo de técnicas al reducir costos, así como hacer más eficiente el tiempo de diagnóstico, los costos y la complejidad que se asocian a ello. Los sensores electroquímicos operan al reaccionar con el analito de interés y producir una señal eléctrica proporcional a la concentración del analito [15].

Para efectos prácticos, se puede definir un biosensor como aquel dispositivo que es capaz de detectar, guardar y transmitir información de un cambio fisiológico o la presencia de materiales biológicos o bioquímicos[16]. Los biosensores son capaces, también, de mimetizar el comportamiento de un componente celular debido al contacto íntimo del mismo con un transductor fisicoquímico o de microsistemas transductores en el ambiente, operando a través del proceso de bio-reconocimiento debido a bio-afinidad o metabolismo celular [17].

De acuerdo a Liu y colaboradores[14], un biosensor electroquímico puede definirse a través de cuatro componentes funcionales: el analito o especie biológica a analizar; el elemento de bio-reconocimiento; transductor e instrumentación. Así mismo, existe una gran variedad de técnicas electroquímicas que pueden ser usadas para caracterizar a los biosensores durante el bio-reconocimiento clasificadas como potenciometría, amperometría, voltametría, espectroscopia de impedancia, entre otras.

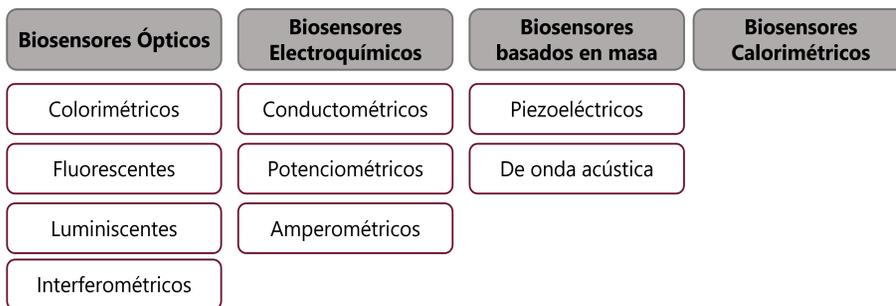


Figura 2.1: Comparación de biosensores según su tipo.

## 2.4. Biosensores electroquímicos de glucosa

La glucosa oxidasa es un tipo de enzima que ha sido usada comercialmente para tiras electroquímicas reactivas de glucosa, desde la patente de los sistemas de compensación electroquímica de Clark [12]. Después del uso de caídas de pH, se estudió el uso de esta enzima, aceptora natural de electrones, sin necesidad de una coenzima que implicara elevar los costos en producción. La glucosa oxidasa comenzó a usarse con un electrodo donador de protones y una membrana de diálisis hidrofóbica, arreglando un sistema en virtud del hecho de que el oxígeno se consume por la solución glucosa en proporción a su contenido de glucosa [12], creando así el principio de las tiras reactivas usadas actualmente. Dichas tiras, usando la reacción con glucosa oxidasa, son susceptibles a concentraciones disueltas de oxígeno y pueden solamente ser utilizadas con sangre en capilaridad en un rango normal de niveles de oxígeno [18].

La ecuación 2.1 describe la reacción química de la figura 2.2 como una reacción de oxidación en medio acuoso catalizada por la encima glucosa

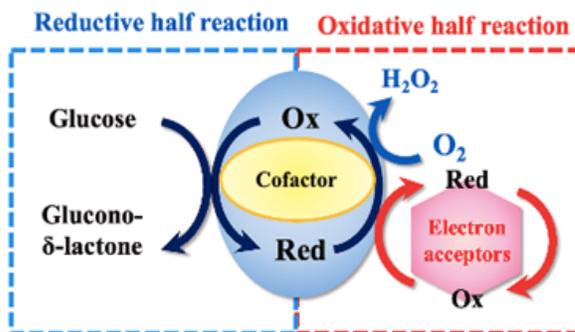
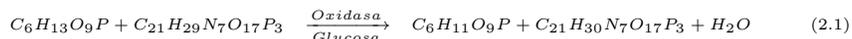


Figura 2.2: Reacción de glucosa oxidasa, Tomada de Lee et al. 2021 [7].

oxidasa y el donador de electrones  $NADP$ , generando la conversión de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona.



Las tiras electroquímicas para medición de glucosa usan un pequeño espacio de capilaridad para colocar automáticamente la sangre en la superficie de prueba, la cual requiere únicamente un pequeño volumen de sangre y cuentan con detección automática de llenado que asegura que existe un volumen suficiente para ejecutar la medición [19]. En la actualidad, el tiempo de espera promedio para obtener una medición, ha sido reducido a menos de 5 segundos.

Un sensor amperométrico consiste en tres electrodos: el electrodo de trabajo, el electrodo de referencia y el contraelectrodo. El electrodo de trabajo es en el que ocurre la reacción de estudio. El electrodo de referencia es el que tiene un potencial eléctrico constante respecto al estándar de hidrógeno en el electrodo, el cual es el punto de referencia para potenciales electroquími-

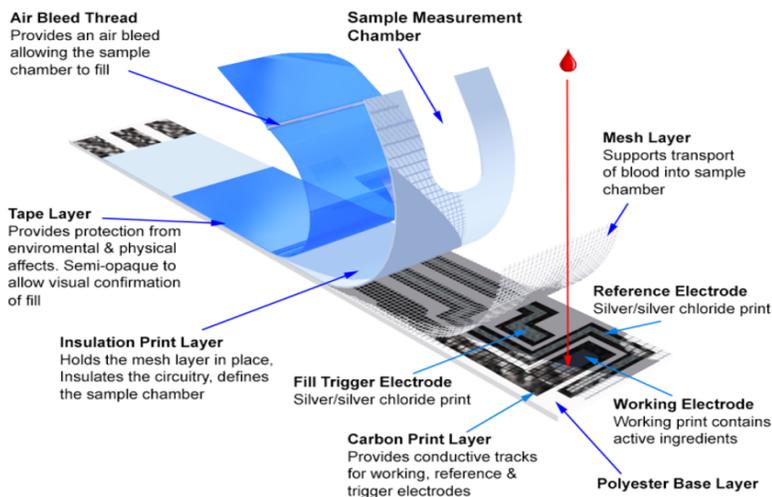


Figura 2.3: Arquitectura de tira reactiva, Tomada de Hughes et al. 2013 [21].

cos. Finalmente, el contraelectrodo es el auxiliar que no debe reaccionar y es utilizado únicamente para la entrada o salida de corrientes desde o hacia el electrodo de trabajo, respectivamente [22].

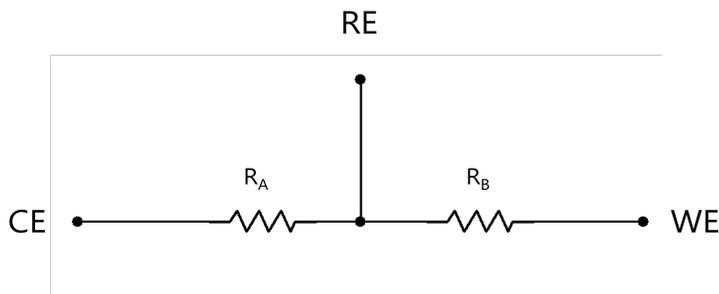


Figura 2.4: Diagrama de tira reactiva simplificado [20].

La figura 2.4 representa el equivalente eléctrico para un biosensor amperométrico, en el cual, las interfaces electrolíticas del contra electrodo y del electrodo de trabajo están representadas por  $R_A$  y  $R_B$  respectivamente [20].

## 2.5. Técnicas electroanalíticas

Los análisis cuantitativos utilizando reacciones de óxido-reducción pueden realizarse utilizando diversas técnicas, como se mencionará a continuación.

### 2.5.1. Coulombimetría

La coulombimetría es una técnica de análisis electroquímico que consiste en llevar a cabo una electrólisis exhaustiva, de tal modo que pueda cuantificarse el analito; es decir, determinar la concentración del analito en las muestras problema mediante su completa oxidación o reducción. Para llevar a cabo un ensayo de este tipo, se mide la carga total necesaria para completar una oxidación o reducción electroquímica. Esta carga es directamente proporcional a la cantidad total de sustancias electrolizadas [24, p.357].

### 2.5.2. Amperometría

Esta técnica utiliza las medidas de la corriente eléctrica que pasa a través de una disolución para producir una oxidación o reducción del analito y dependen de la corriente límite. Esta corriente es directamente proporcional a la concentración de las especies que se están oxidando o reduciendo en el electrodo de trabajo. En general, se utilizan dos tipos de métodos amperométricos: De potencial variable y de potencial fijo. En el último método

mencionado, se miden los cambios de intensidad de corriente manteniendo fijo el potencial en electrodo de trabajo usando cambios bruscos de corriente para controlar el punto final durante la valoración [25, p.249].

### 2.5.3. Voltamperometría

Esta técnica se basa en la respuesta corriente-potencial de un electrodo en el analito. Se utiliza un barrido de potencial lineal que cambia con una frecuencia constante desde cero volts a potenciales más negativos. La voltamperometría puede utilizarse en diferentes variables, por ejemplo, en la voltamperometría cíclica, la variación de potencial en un electrodo estacionario colocado en una disolución no agitada está provocada por una señal de forma triangular, obteniendo un voltograma semejante a un paralelogramo. Así mismo, el barrido de potencial será bidireccional. [24, p. 262]

### 2.5.4. Cronoamperometría

La cronoamperometría, consiste en su forma más básica en la aplicación de un escalón de voltaje a un tiempo inicial  $t_0$ , en el electrodo de trabajo, midiendo la corriente resultante del potencial aplicado [27].

La corriente en dicho electrodo, medida en función del tiempo, fluctúa en función de la difusión del analito a través de la superficie del sensor. De esta manera, la cronoamperometría puede ser usada para medir la dependencia entre el tiempo y la corriente para los procesos controlados de difusión en el electrodo, lo que varía de acuerdo con la concentración del analito. [28]

## 2.6. Circuito Potenciostato

Un potenciostato es un dispositivo electrónico basado en una fuente de corriente continua de potencial conocido que suministra corrientes eléctricas muy bajas sin que el potencial altere su valor.

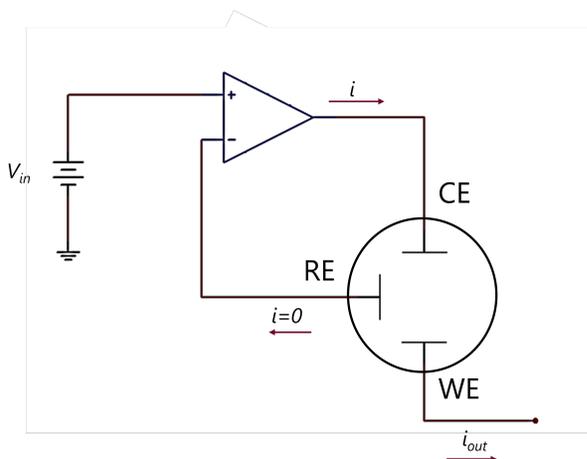


Figura 2.5: Diagrama esquemático simplificado de un circuito potenciostato para mediciones electroanalíticas.

El circuito potenciostato (Figura 2.2), es comúnmente usado para ajustar el voltaje en el electrodo de trabajo y medir la corriente resultante producida en un biosensor amperométrico de glucosa. El amplificador mantiene una ganancia de entrada y una impedancia de entrada elevadas para que, virtualmente, ninguna corriente fluya a los pines de entrada y la diferencia de potencial entre los pines de entrada sea virtualmente 0. Un voltaje aplicado en la entrada resultará en una salida de corriente fluyendo a través de la celda desde el contraelectrodo (CE) al electrodo de trabajo (WE), tales que la diferencia de potencial entre el electrodo de referencia (RE) y el electrodo

de trabajo (CE) será igual a la aplicada en la entrada, manteniendo así un voltaje sin diferencia (cero virtual) a través de los pines de entrada [23].

### 2.6.1. Análisis del circuito potencioestado

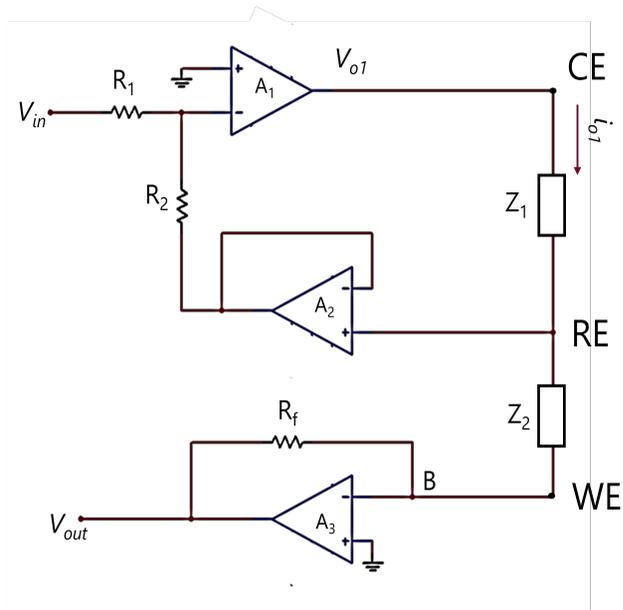


Figura 2.6: Diagrama esquemático general de un potencioestado analógico.

El análisis del circuito potencioestado general, mostrado en la figura 2.6 Se muestran tres etapas. En la primera etapa, el amplificador  $A_1$  se encuentra en configuración sumador, por lo cual puede decirse que:

$$V_{o1} = -(V_{in} + V_2), \quad (2.2)$$

La segunda etapa, compuesta por el amplificador,  $A_2$  está configurada como un seguidor de voltaje que, a su vez, cumple la función de lazo de control para mantener la entrada a  $A_1$  constante, evitando el acoplamiento entre

de impedancias entre  $Z_1$  y  $R_2$ , entonces, a partir del divisor de tensión formado en RE con las impedancias  $Z_1$  y  $Z_2$ , se tiene que:

$$V_{A2} = \frac{Z_1}{Z_1 + Z_2} V_{o1} \quad (2.3)$$

Entonces, sustituyendo la ecuación 2.2 en la ecuación 2.3:

$$V_{o1} = -V_{in} \cdot \frac{Z_1 + Z_2}{Z_1 + 2Z_2} \quad (2.4)$$

Para la tercera etapa, el amplificador  $A_3$  está configurado como un amplificador de transimpedancia, de manera que analizaremos la corriente  $i_{o1}$  que fluye por  $Z_1$  y  $Z_2$ , hasta  $A_3$ ,

$$i_{o1} = \frac{V_{o1}}{Z_1 + Z_2}, \quad (2.5)$$

Sustituyendo  $V_{o1}$  de la ecuación 2.4 en 2.5:

$$i_{o1} = \frac{-V_{in}}{2Z_1 + Z_2} \quad (2.6)$$

Así mismo, al tener una entrada de alta impedancia, la salida del amplificador  $A_3$  que a su vez es la salida del sistema, se define con la corriente  $i_{o1}$  y la resistencia de transimpedancia  $R_f$  de la siguiente manera:

$$V_{out} = V_{in} \cdot \frac{R_f}{2Z_1 + Z_2} \quad (2.7)$$

Así pues, la constante proporcionada por las impedancias de los electrodos, estará asociada a las corrientes en los electrodos por los cambios en las concentraciones en el analito, mientras que la resistencia  $R_f$  corresponderá a la ganancia del amplificador de transimpedancia del potencióstato (*TIA gain*).

## 2.7. Comentarios finales

En este capítulo se describieron los elementos y conceptos más importantes, entre ellos la reacción de oxidación en medio acuoso catalizada por la encima glucosa oxidasa llevada a cabo en las tiras reactivas de las cuales se describió cada electrodo, así como las técnicas electroanalíticas principales. Para la medición de glucosa en sangre, se seleccionó la cronoamperometría como técnica electroanalítica para determinar la concentración del analito. A continuación se detallarán los materiales y métodos utilizados para el desarrollo del sistema a partir de los conceptos presentados en este capítulo.

## Capítulo 3

# Diseño y desarrollo del sistema

Este capítulo detalla los métodos utilizados para el desarrollo óptimo del sistema, desde el diseño modular a partir del potencióstato LMP91000 hasta la instrumentación y caracterización del sistema, así como el diseño del software para el microcontrolador ESP32 y la aplicación móvil encargada de la interfaz de despliegue de datos. Así mismo, se describen los componentes necesarios para la construcción del prototipo.

### 3.1. Descripción modular

El sistema electrónico se divide en tres módulos principales. El módulo potencióstato, el cual permite correr pruebas electroquímicas, entre ellas, la prueba de cronoamperometría, que será la metodología a utilizar para

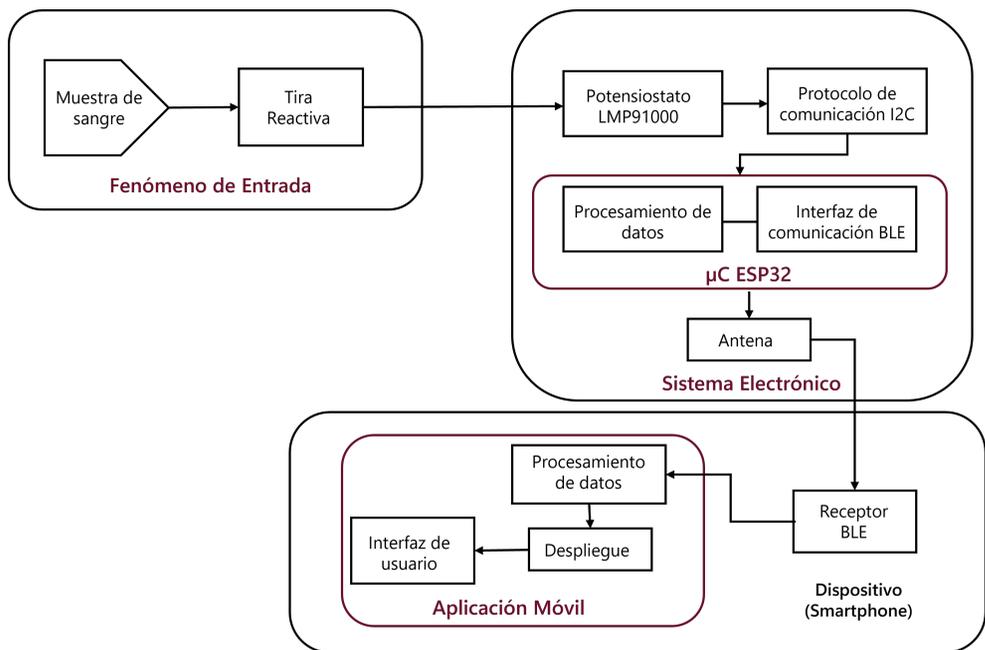


Figura 3.1: Diagrama de bloques del sistema completo.

analizar la señal electroquímica obtenida a partir de la muestra de sangre introducida en el electrodo.

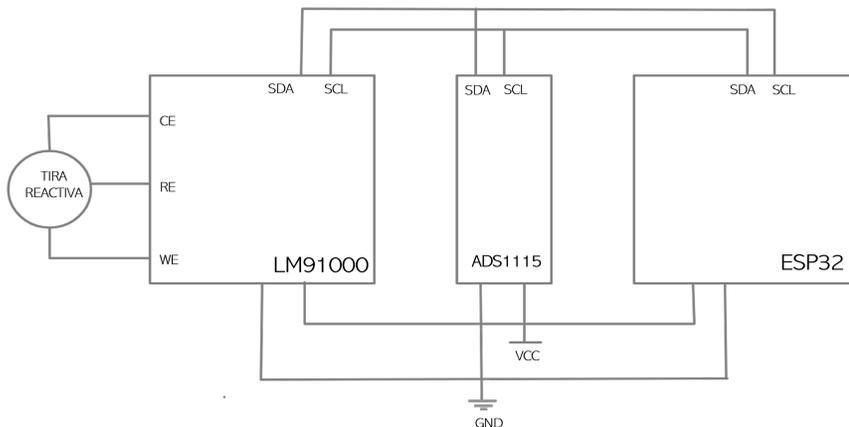


Figura 3.2: Diagrama modular de hardware.

El segundo módulo, constituido por el microcontrolador ESP32, realizará el procesamiento del voltaje obtenido en el módulo anterior para hacer la transformación de unidades de voltaje a unidades de concentración de glucosa a partir de métodos estadísticos realizados durante el proceso de calibración. Finalmente, el módulo de la aplicación móvil que se encarga de la recepción de datos, despliegue e interfaz de usuario, así como la base de datos para el acceso a los reportes de las mediciones.

### 3.2. Sistema de instrumentación con LMP91000

El LMP9100 es un circuito integrado analógico programable para uso en aplicaciones electroquímicas con microcorrientes eléctricas y proporciona

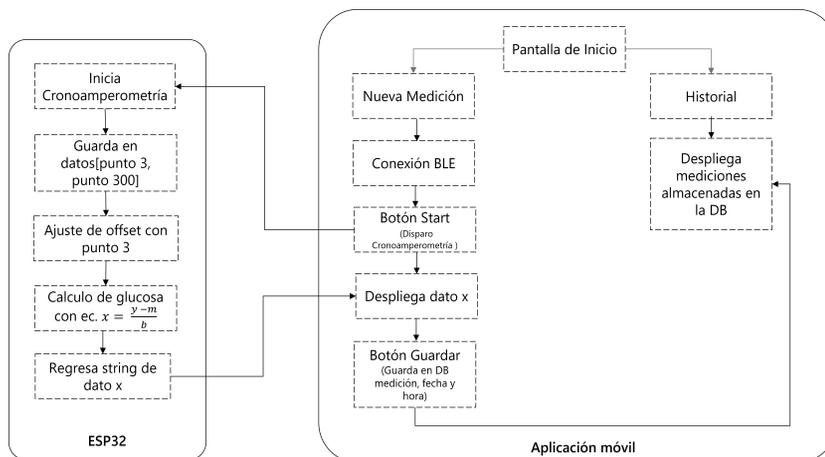


Figura 3.3: Diagrama modular de software en microcontrolador y aplicación móvil.

una solución entra, un sensor y un microcontrolador que genera un voltaje de salida proporcional a la corriente de la celda. El circuito tiene ajuste de corriente de polarización, así como ganancia del amplificador de transimpedancia ajustables (*TIA*) y permite comunicación mediante el protocolo  $I^2C$ , así mismo, está optimizado para aplicaciones polarizables de 2.7 a 5.5 volts y consume una corriente aproximada de 10  $\mu A$  [26]. El circuito se trabajó en un empaquetado de montaje superficial con 14 pines de la marca Texas Instruments.

### 3.3. Instrumentación y caracterización

En la mayoría de los análisis químicos, la reacción del procedimiento analítico se mide sobre una cantidad conocida de analito y luego, la reacción se explica mediante una cantidad desconocida. Para este propósito, es común

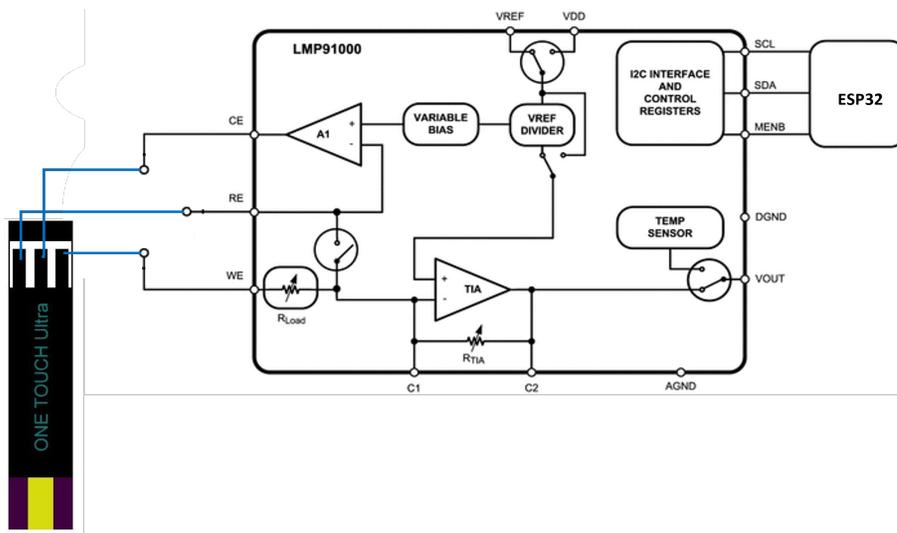


Figura 3.4: Diagrama esquemático del potenciostato LMP91000 con tira reactiva.

construir una curva de calibración, que representa la respuesta de un método analítico en función de las cantidades conocidas del analito, en donde las soluciones conocidas se llaman patrón o estándar [29]. Usualmente, se trabaja en una región donde la curva de calibración es recta para ajustar linealmente los datos experimentales dispersos.

Según la IUPAC [30], la sensibilidad de un método se define como la pendiente de la curva de calibración, propiedad que depende únicamente del proceso de medición. De esta manera, si tenemos una curva de calibrado del tipo lineal:

$$y = mx + b, \quad (3.1)$$

donde  $y$  es la señal correspondiente a una concentración de analito  $x$ ,  $m$  es la pendiente y  $b$  es la ordenada al origen. Entonces, la sensibilidad puede definirse como el cociente entre la variación de la señal asociada al analito, que, en este caso, se trata de la corriente, y la variación de su concentración [31]. A partir de ello, definiremos, más adelante, la sensibilidad del instrumento.

### 3.4. Cronoamperometría en microcontrolador ESP32

Donde los argumentos están dados por la ganancia de transimpedancia interna del LMP91000, que es variable, representada como *Gain*; el tiempo de espera donde el potencial de excitación es nulo, recibiendo el nombre de *Quiet Time*; las amplitudes para el escalón de excitación, representadas como  $V1$  y  $V2$ ; la duración de los voltajes de excitación mostrados como  $t_1$  y  $t_2$ ; el número de muestra recibida, que recibe el nombre de *samples* (s) y el rango u orden de magnitud de la corriente recibida, representado como  $r$ .

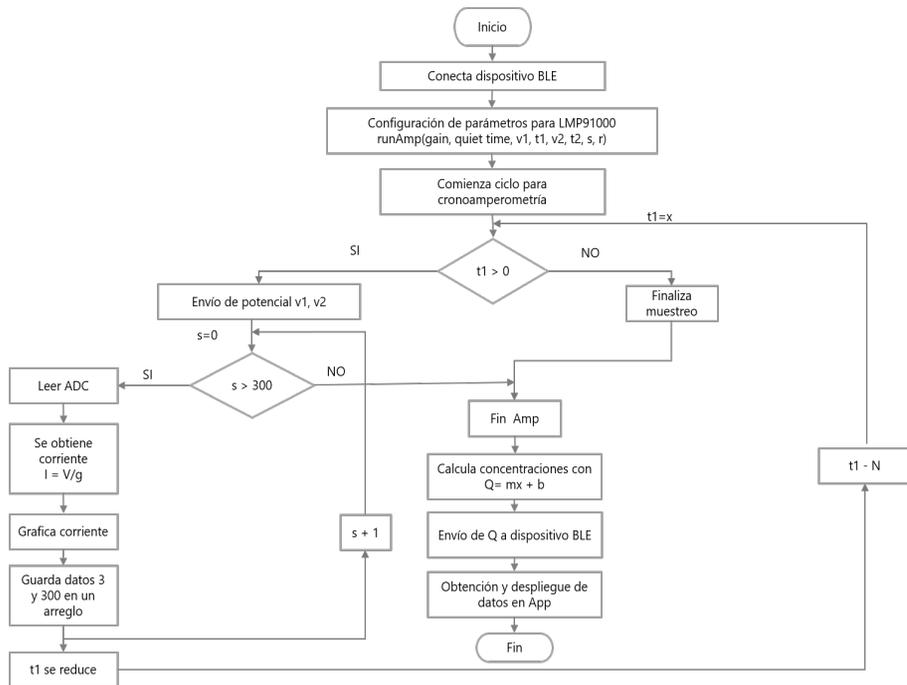


Figura 3.5: Diagrama modular de software para cronoamperometría en microcontrolador ESP32.

## 3.5. Caracterización con celdas de prueba

### 3.5.1. Celda Resistiva

Al ser la cronoamperometría un método en el cual la señal de salida se encuentra convertida a unidades de corriente, es importante corroborar que esta cumple con la Ley de Ohm.

Al aplicarse un potencial de excitación y esperar una salida de corriente [27, p. 14], si las impedancias encontradas en todos los electrodos son puramente resistivas, la magnitud de la corriente de salida será proporcional

al potencial de excitación.

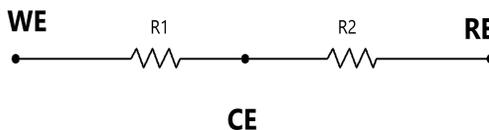


Figura 3.6: Celda de prueba resistiva.

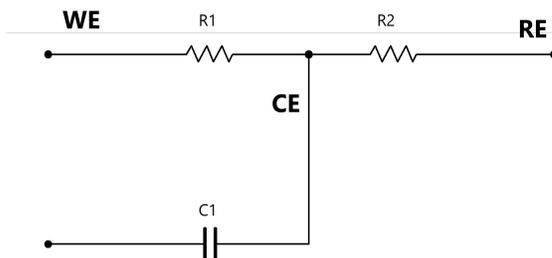


Figura 3.7: Celda de prueba resistiva capacitiva.

Análogamente, manteniendo la celda de prueba resistiva constante, la carga y descarga de un capacitor, imitará el comportamiento de la curva ideal de cronoamperometría [27], así mismo, este proceso permitirá observar, principalmente, el cambio de corriente que puede mostrar el dispositivo en corriente cuando el potencial de excitación es estable al variar la capacitancia del capacitor  $C_1$ .

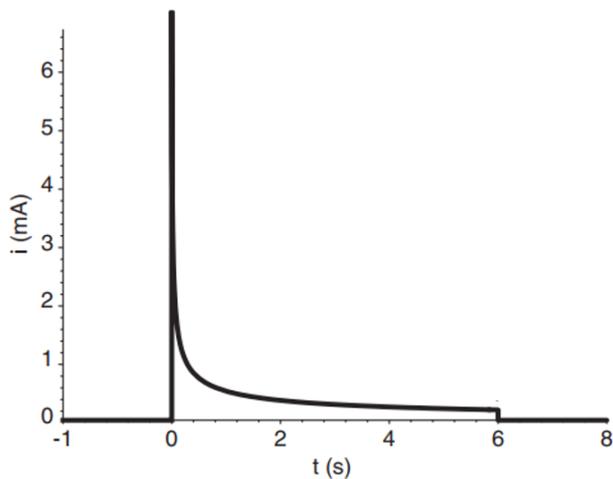


Figura 3.8: Respuesta ideal de la cronoamperometría considerando que la amplitud del voltaje aplicado y la impedancia en la celda de prueba, De

Strong, 2004 [27, p. 15]

### 3.6. Selección de tira reactiva

Para los electrodos, se selecciona la tira reactiva de la marca One Touch debido a su gran disponibilidad, así como por la fácil determinación de la distribución de los electrodos. Estas tiras, en general, requieren un volumen de muestra de entre 0.3 y 5  $\mu\text{L}$  [33].

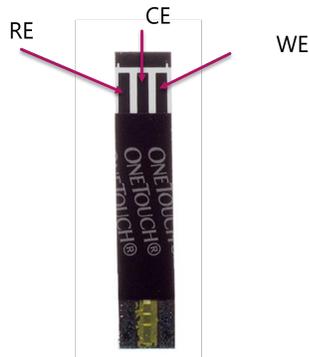


Figura 3.9: Tira reactiva One Touch y su distribución de electrodos.

### 3.6.1. Diseño de circuito impreso

Para el óptimo funcionamiento del dispositivo, se propone el uso de los siguientes componentes:

- Potenciostato LMP91000
- Convertidor Analógico Digital ADS1115
- Microcontrolador ESP32 programado
- Conector para tiras reactivas OEM- 4P
- Batería CR-2032 y porta pila



el botón de inicio, se recibe un dato previamente convertido a unidades de concentración desde el microcontrolador ESP32. En esta sección, si la medición es menor a 30 mg/dl, se considera fuera de rango y se despliega la leyenda LO, así mismo, para el límite superior, si la medición se muestra por encima de 300 mg/dl, se desplegará la leyenda HI.

*Historial:* En esta pantalla, se muestra una compilación de las mediciones anteriores especificando fecha, hora y nivel de glucosa en sangre medido.

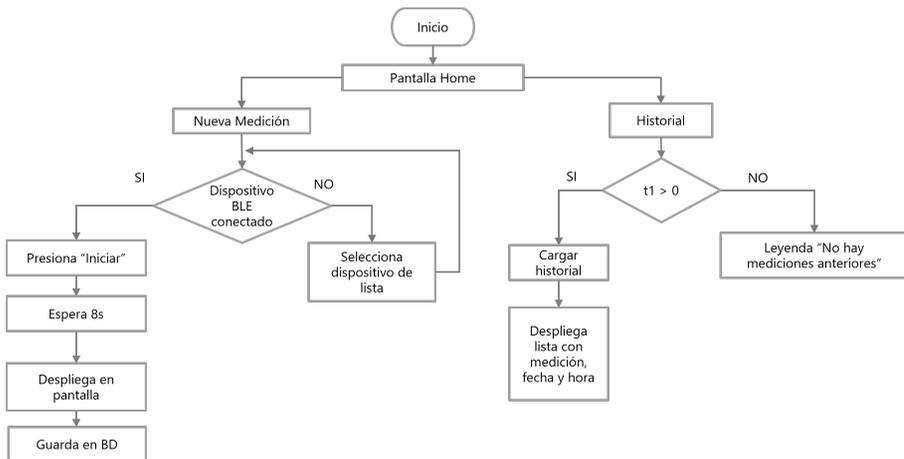


Figura 3.11: Diagrama de flujo para aplicación móvil.

### 3.8. Comentarios finales

Con el diseño mostrado anteriormente, el dispositivo fue construido a partir del circuito potencióstato de National Instruments LMP91000 y programado mediante el microcontrolador ESP32 para configurar los parámetros del mismo. Igualmente, se diseñó el circuito impreso para su construcción si-

guiendo la normativa IPC 2221 y se desarrolló y programó una aplicación móvil funcional con diferentes pantallas, cuyo funcionamiento y resultado final se describirá en el capítulo siguiente.

## Capítulo 4

# Resultados y discusión

Durante la realización de este proyecto fue necesario caracterizar el instrumento mediante celdas de prueba para comprobar la proporcionalidad de la salida respecto al voltaje de entrada, así como para simular el comportamiento al utilizar una tira reactiva. Así mismo, se realizó una curva de calibración a partir de cinco repeticiones de siete soluciones glucosadas conocidas hechas en condiciones de laboratorio para posteriormente hacer el análisis estadístico correspondiente que permitió obtener la ecuación de calibración. Así mismo, se integró el sistema de instrumentación electrónico con la aplicación móvil para comprobar su funcionamiento.

## 4.1. Caracterización del sistema

### 4.1.1. Caracterización con celda de prueba resistiva

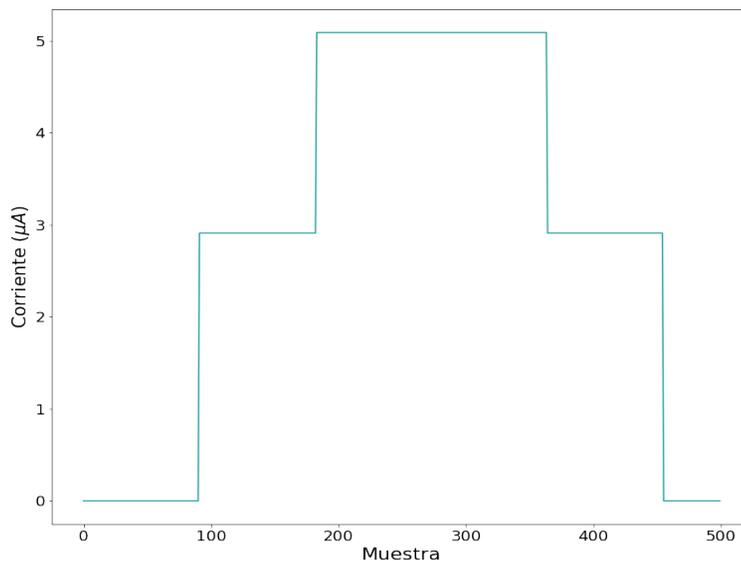


Figura 4.1: Gráfica resultado, barrido de voltajes con celda de prueba resistiva.

Para obtener la gráfica mostrada en la figura 4.1, se realizó una prueba de cronoamperometría con potenciales de excitación incrementados por intervalos de 0 a 250 mV y de 250 a 500 mV. Posteriormente, se ejecutó nuevamente la cronoamperometría con decrementos de voltaje en los mismos intervalos para obtener un barrido completo y se realiza una corrección de offset. De esta forma, en los puntos  $x$  y  $y$ , se calcula la corriente esperada

a partir del voltaje aplicado y la resistencia entre el contraelectrodo (CE) y el electrodo de trabajo (WE).

$$i_1 = \frac{v_1}{R_{CE}} = \frac{250mV}{100k\Omega} = 2.5\mu A \quad (4.1)$$

$$i_{experimental} = 2.91\mu A \quad (4.2)$$

$$i_2 = \frac{v_2}{R_{CE}} = \frac{500mV}{100k\Omega} = 5\mu A \quad (4.3)$$

$$i_{experimental} = 5.09\mu A \quad (4.4)$$

Considerando las pérdidas y variaciones causadas por el circuito de prueba, podemos comprobar de esta manera que la corriente de salida en el dispositivo, en primera instancia, a las variaciones en el voltaje de excitación.

#### 4.1.2. Caracterización con celda de prueba RC

De la misma manera, se obtuvieron curvas de caracterización para celdas de prueba con distintos valores para el capacitor en paralelo con R1 (Figura 3.7). Al variar la capacitancia, se observó la respuesta al cambio en la celda de prueba, lo que nos indica que el dispositivo es funcional al ser sensible a cambios.

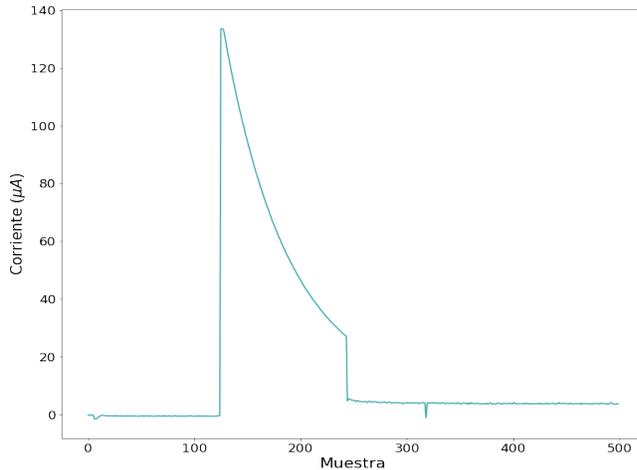


Figura 4.2: Cronoamperograma resultado para celda de prueba con capacitor de  $100 \mu F$

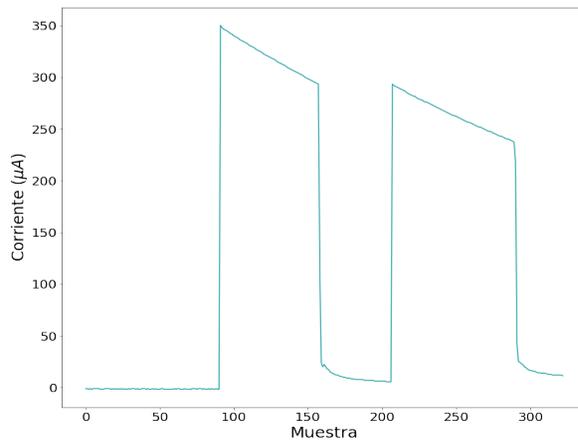


Figura 4.4: Cronoamperograma resultado para celda de prueba con capacitor de  $1000 \mu F$  y voltaje variable  $v_1 = 250mV$  y  $v_2 = 500mV$

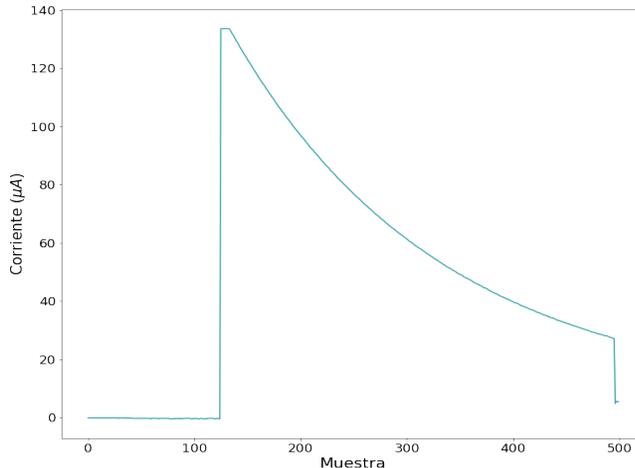


Figura 4.3: Cronoamperograma resultado para celda de prueba con capacitor de  $1000 \mu F$

## 4.2. Calibración

### 4.2.1. Curva de calibración

Para la calibración de este sistema se realizaron cinco repeticiones para siete soluciones glucosadas con concentraciones conocidas, para 2, 4, 6, 10, 12, 14, y 16 mM respectivamente. Dichas soluciones fueron hechas con base en un buffer de PBS (Tampón de fosfato salino); solución isotónica para mantener el pH de la muestra glucosada, el cual fue preparado a temperatura ambiente en un litro de agua bidestilada, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato de sodio y fosfato de potasio a una dilución 10X (10:1000). Una vez preparado se llevó a pH de 7,4 con cloruro de sodio, para después revolverse hasta la disolución completa de sus componentes. De este

buffer fueron tomados 100 mililitros para cada muestra glucosada. Sabiendo que la masa molecular de la glucosa es de 180.16 g/mol se realizaron los cálculos necesarios para obtener el gramaje de glucosa para las soluciones glucosadas. Después de ser añadida la glucosa y el buffer de PBS en frascos adecuados para su conservación, estos fueron esterilizados mediante calor para evitar la pérdida de la concentración de glucosa.

En la tabla 4.1 se resumen las concentraciones de glucosa obtenidas, que fue estandarizada para 100 mililitros de agua usando la fórmula clásica de molaridad dada en la ecuación 4.5.

$$M = \frac{\text{moles desoluto}}{\text{volumen de solución}} \quad (4.5)$$

Tabla 4.1: Concentraciones conocidas para soluciones glucosadas

Molaridad (mM)	Mililitros de agua	Gramos de glucosa
2	100	0.036032
4	100	0.072064
6	100	0.108096
10	100	0.180160
12	100	0.216192
14	100	0.252224
16	100	0.288256

Las soluciones glucosadas mostradas en la tabla anterior (tab. 4.1) se procesaron en el dispositivo una a una, con cinco repeticiones por muestra, para obtener los correspondientes cronoamperogramas resultado. En la figura 4.5 se presentan las gráficas de la media de las repeticiones de cada muestra con corrección total de offset.

De esta manera, con las siete curvas obtenidas, se realizó una corrección de offset tomando en cuenta el valor del punto 3 para normalizar las curvas a cero y posteriormente, se seleccionó arbitrariamente el punto 300 para obtener un punto de corriente en estado estable que permita definir claramente la concentración de glucosa. Este punto se tomó en cuenta de tal forma que pudiera realizarse la medición adecuadamente mientras se busca reducir el tiempo de proceso de los datos.

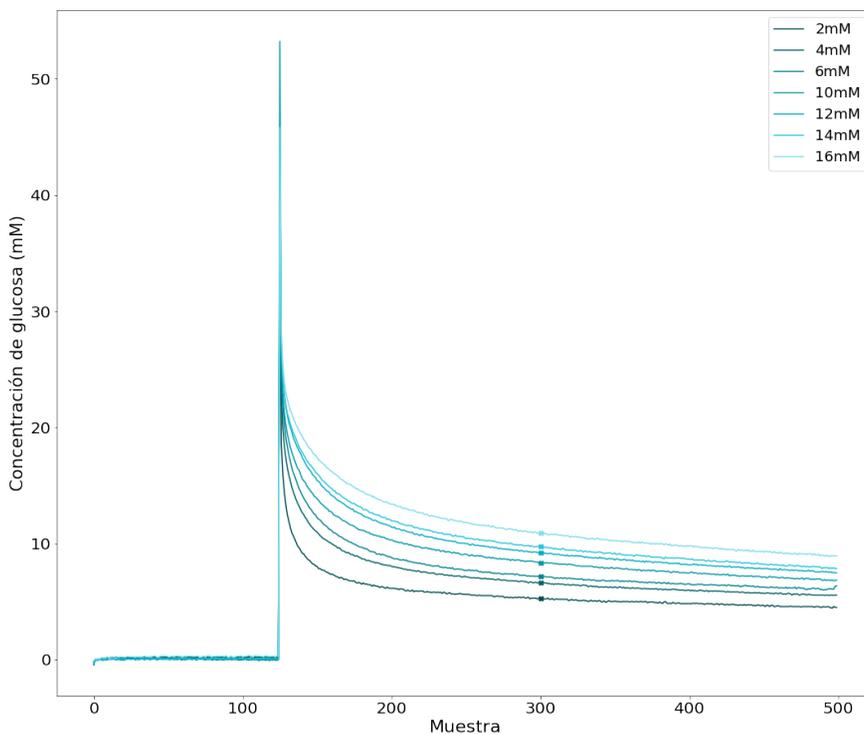


Figura 4.5: Curvas promediadas para soluciones con concentraciones glucosadas conocidas

#### 4.2.2. Ecuación de calibración

Se asume que las concentraciones estándar se encuentran libres de error. A partir de los datos de la tabla 4.3 se calculan la ecuación de concentración para  $mM/L$ , mediante una regresión lineal por mínimos cuadrados.

Tabla 4.2: Comparación de concentraciones y corrientes

Concentración (mM)	Concentración (mg/dl)	Corriente
2	36.06	5.308
4	72	6.656
6	108.1	7.164
10	180.22	8.3175
12	216.19	9.198
14	252.22	9.746
16	288.26	10.91

Tabla 4.3: Datos utilizados para el cálculo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados (mM/L)

x	y	xy	x <sup>2</sup>	y <sup>2</sup>
2	5.308	10.616	4	28.174864
4	6.656	26.624	16	44.302336
6	7.164	42.984	36	51.322896
10	8.3175	83.175	100	69.1808063
12	9.198	110.376	144	84.603204
14	9.746	136.444	196	94.984516
16	10.91	174.56	256	119.0281
$\sum x = 64$	$\sum y = 57.2995$	$\sum xy = 584.779$	$\sum x^2 = 752$	$\sum y^2 = 491.596$

La pendiente, entonces, está dada por  $m = 0.36997$ .

Dado lo anterior, la ordenada al origen se obtiene a partir de:

$$b = \bar{Y} - m\bar{X} = 4.8488 \quad (4.6)$$

De esta manera, con base en la pendiente y ordenada al origen obtenidas, la ecuación de calibración para las unidades en  $mM/L$  está dada por:

$$y = 0.36997x + 4.8488 \quad (4.7)$$

Así mismo, es necesario calcular el coeficiente de determinación para analizar adecuadamente la linealidad del modelo. Para ello, a su vez, se calcula el coeficiente de correlación  $r = 0.9925$ . Finalmente, el coeficiente de determinación está dado por  $R^2 = 0.985$ .

Es decir, el modelo se ajusta a una recta en un 98.5 % indicando una respuesta altamente lineal en el rango de 2 a 16 mM, como se aprecia en la gráfica mostrada en la figura 4.6.

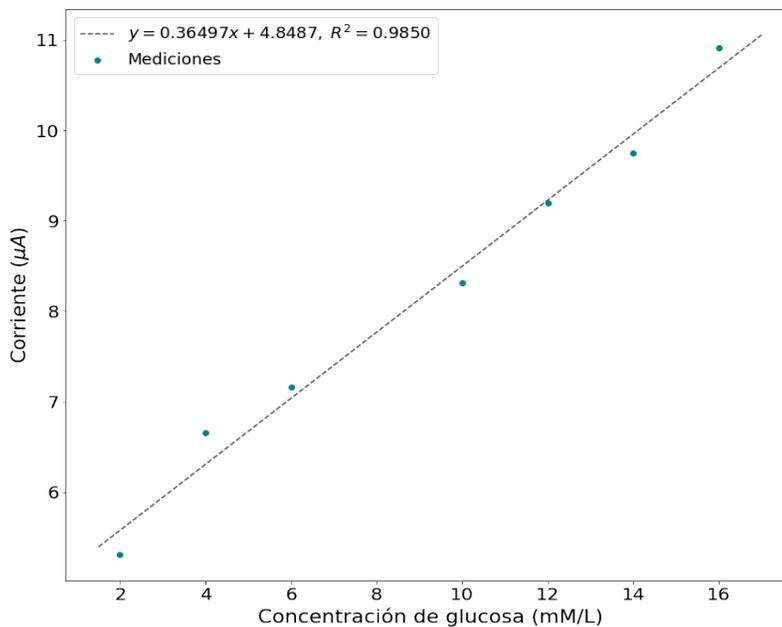


Figura 4.6: Ajuste a una recta mediante predicciones por regresión lineal

Sin embargo, el análisis anterior, aunque demostrativo, no nos permite realizar el cálculo para las unidades correspondientes en México [35] y, dado que al utilizar una conversión simple existe el riesgo de la pérdida de datos y las variaciones decimales son mínimas, se considera oportuno realizar un análisis de datos individual para las concentraciones en  $mg/dl$ .

Tabla 4.4: Datos utilizados para el cálculo de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados (mg/dl)

x	y	xy	x <sup>2</sup>	y <sup>2</sup>
36.06	5.308	191.40642	1300.3236	28.174864
72	6.656	4779.232	5184	44.302336
108.1	7.164	774.4284	11685.61	51.322896
180.22	8.3175	1498.9798	32479.2484	69.1808063
216.19	9.198	1988.5156	46738.1161	84.603204
252.22	9.746	20468.1361	63614.9284	94.984516
288.26	10.91	3144.9166	83093.8276	119.0281
$\sum x = 1153.05$	$\sum y = 57.29$	$\sum xy = 10535.62$	$\sum x^2 = 244096.05$	$\sum y^2 = 491.6$

Análogo a la ecuación 4.7 y a partir de la información de la tabla 4.4 se tiene que:

$$y = 0.020256x + 4.849 \quad (4.8)$$

El coeficiente de correlación y determinación calculados fueron:  $r = 0.9924$ ,  $R^2 = 0.985$ .

Se muestra en ambos casos, que la razón de linealidad muestra un ajuste de 98.5 % de linealidad, representado en la gráfica de la figura 4.7. Como se menciona anteriormente,  $y$  es la señal correspondiente a una concentración de analito  $x$ , y  $m$  se asocia a la sensibilidad del instrumento. Dado que, en México, la unidad estandarizada para medición de glucosa en mg/dl, para efectos prácticos, se manejarán los datos en dicha unidad. De esta forma, haciendo uso de la linealidad del modelo, se despeja la ec. 4.8 para obtener la concentración del analito  $x$  que dará la concentración de glucosa con la

ec. 4.9, que será utilizada para las conversiones en el código desarrollado.

$$x = \frac{y - 4.849}{0.020256} \quad (4.9)$$

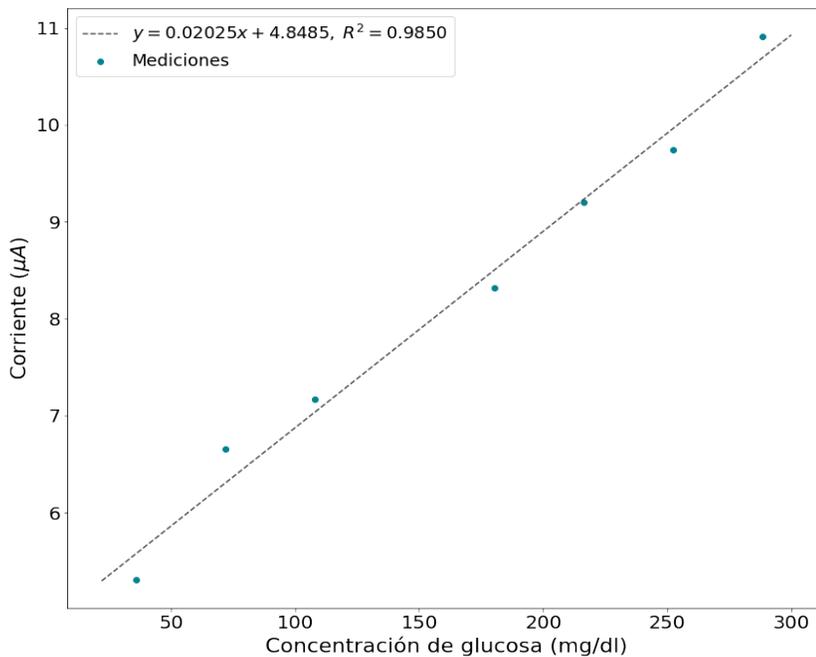


Figura 4.7: Ajuste a una recta mediante predicciones por regresión lineal para concentraciones en  $mg/dl$ .

### 4.3. Cálculo de error

Las mediciones recibidas en los dispositivos portables de automonitoreo para glucosa en sangre se aproximan a la concentración real de glucosa en sangre. Esta diferencia representa el error de medición, también conocido como error observacional. La magnitud del error sistemático define la precisión del instrumento, el error aleatorio es un componente de error impredecible que lleva a valores inconsistentes cuando se repiten las mediciones para la misma concentración en la solución utilizada. Así pues, la magnitud del error sistemático será el que defina la precisión del instrumento [38]. En particular, el estándar ISO 12197 [39] requiere que cuando la concentración de glucosa en sangre sea menor a 75 mg/dl, la desviación de las lecturas sea menor a 15 mg/dl, es decir, al menos el 95 % de las lecturas tengan desviaciones menores al 20 % de la referencia. Sin embargo, en la revisión de 2013 de dicho estándar (ISO 15197:2013) requiere una mayor precisión, de manera que si la medición es menor a 100 mg/dl, las lecturas deben tener una desviación menor al 15 %. A pesar de lo anterior, no todos los sistemas de monitoreo de glucosa cumplen dicho estándar, ya que solo 1 de 7 sistemas probados por Brazg et al. [42] cumplen el estándar ISO 15197:2013.

Al haberse realizado un modelo de regresión lineal, es posible calcular la dispersión por medio de un modelo de distribución normal, además, a partir de las mediciones de corriente realizadas para la calibración, se calculan el error medio por concentración y el error promedio con los siguientes datos.

Tabla 4.5: Corrientes medidas por concentración

Repeticiones	2mM	4mM	6mM	10mM	12mM	14mM	16mM
1	4.9	6.19	7.27	7.63	8.72	9.27	10.91
2	5.45	7.09	7.28	9.27	10.18	10.91	11.82
3	4.55	6.54	5.82	7.82	8.91	11.09	10.36
4	5.27	6.91	8.18	8.73	8.72	9.1	10.55
5	5.82	6.55	7.45	8.73	9.46	10	11.45
Media	5.198	6.656	7.2	8.436	9.198	10.074	11.018
Media de la muestra: 8.2542							

Tabla 4.6: Error de lectura por concentración por repetición

Repeticiones	$\Delta_{z_0(2mM)}$	$\Delta_{z_0(4mM)}$	$\Delta_{z_0(6mM)}$	$\Delta_{z_0(10mM)}$	$\Delta_{z_0(12mM)}$	$\Delta_{z_0(14mM)}$	$\Delta_{z_0(16mM)}$
1	-0.298	-0.466	0.07	-0.806	-0.478	-0.804	-0.108
2	0.252	0.434	0.08	0.834	0.982	0.836	0.802
3	-0.648	-0.116	-1.38	-0.616	-0.288	1.016	-0.658
4	0.072	0.254	0.98	0.294	-0.478	-0.974	-0.468
5	0.622	-0.106	0.25	0.294	0.262	-0.074	0.432
Suma	$-8.88178 \times 10^{-16}$	$1.77636 \times 10^{-15}$	$-1.7763 \times 10^{-15}$	$8.88178E \times 10^{-16}$	0	$1.77636 \times 10^{-1}$	$-3.55271 \times 10^{-15}$

A partir de las tablas 4.5 y 4.6, se calcula el error medio para todos los casos con, así como la varianza y desviación estándar:

$$m = \sqrt{\frac{\sum d^2}{N}} = 6.7139 \times 10^{-16} \quad (4.10)$$

$$s^2 = \frac{\sum_1^N (x_i - \bar{x}_i)^2}{n - 1} = 4.032155 \quad (4.11)$$

$$s = \sqrt{s} = \sqrt{\frac{\sum_1^N (x_i - \bar{x}_i)^2}{n - 1}} = 2.008023 \quad (4.12)$$

Para obtener el error estándar de la muestra y el margen de error, se tiene

que:

$$SE = \frac{s}{\sqrt{n}} = 0.33917 \quad (4.13)$$

Con lo obtenido en la ec. 4.13 es posible entonces realizar un ajuste a la ec. 4.9, de manera que se disminuya el error de muestreo. Dado que el error estándar de la muestra está calculado para las mediciones de corriente, el ajuste se realizará sobre la variable  $y$  asociada, de manera que:

$$x = \frac{(y + SE) - 4.849}{0.020256} \quad (4.14)$$

Para determinar la desviación en  $mg/dl$ , se compara el valor esperado respecto a la predicción calculada a partir de la ecuación 4.14, utilizando a su vez las corrientes promedio.

Tabla 4.7: Comparación de valores esperados contra predicciones.

Nota: Todos los valores se encuentran en  $mg/dl$ .

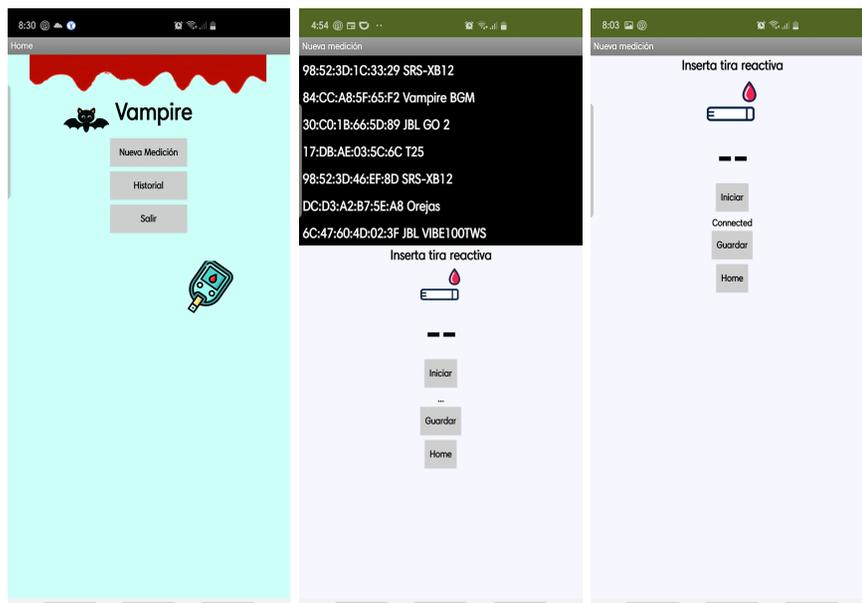
Valor esperado	Predicción	Desviación
36.06	39.41	3.41
72	105.98	33.98
108.1	131.07	23.07
180.22	188.03	7.81
216.19	231.518	15.32
252.22	258.57	6.35
288.26	316.05	28.05

De la tabla 4.7 se calcula la desviación promedio en  $mg/dl$  a partir de las

desviaciones observadas:  $\bar{d} = 16.941mg/dl$

Dado el resultado de las desviaciones  $\bar{d}$ , aunque no se cumple con la norma ISO 15197:2013, las desviaciones aproximadas se encuentran cercanas al requerimiento de dicha norma.

#### 4.4. Pruebas de concepto



(a) Pantalla principal

(b) Conexión

(c) Preparación

Figura 4.8: Pantallas de inicialización

La aplicación se inicia con la pantalla principal (figura 4.8a) con el menú para acceder al historial o las nuevas mediciones, así como para salir de la aplicación, donde se presenta el nombre de la aplicación y algunos gráficos que hacen la interfaz, agradable al usuario. Posteriormente, los

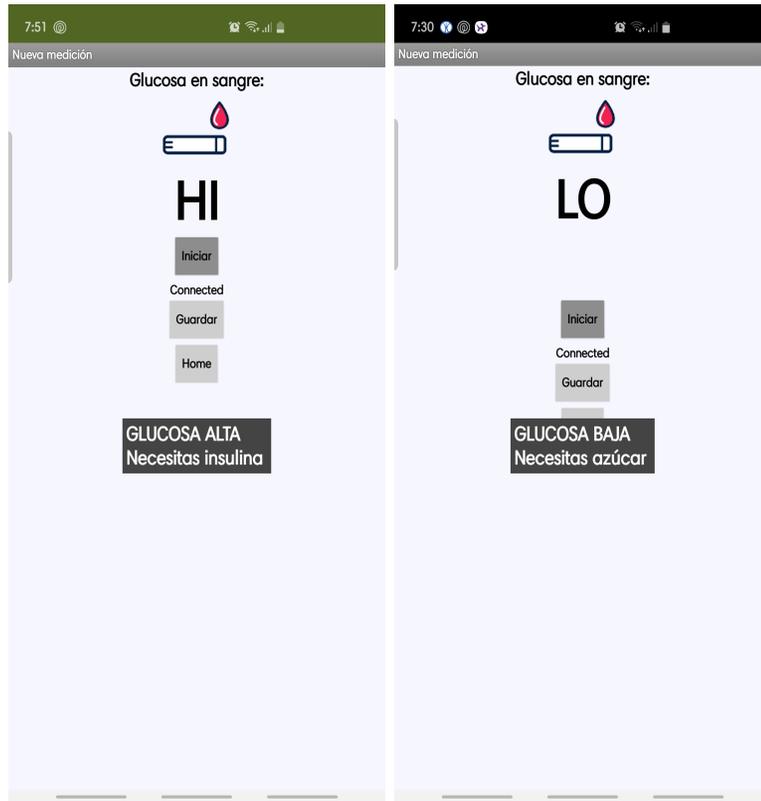
procesos asociados a la conexión vía BLE se muestran en la figura 4.8b con el dispositivo electrónico mostraron satisfactoriamente la lista de dispositivos disponibles, siempre que estos estuvieran previamente pareados con el teléfono inteligente, así mismo, la conexión fue realizada de forma adecuada. En la figura 4.8c se muestra el estado de conexión y se solicita al usuario insertar la tira reactiva para hacer la interfaz más sencilla e intuitiva.



Figura 4.9: Pantallas de la aplicación

Posteriormente, el despliegue de la medición, se muestran como ejemplo una medición de glucosa baja (figura 4.9a) y de glucosa en rango normal elevado (figura 4.9b), y el resultado se mostró de acuerdo a los cálculos de

conversión previamente realizados en el código del microcontrolador ESP32, con el ajuste previo de la ecuación 4.9. Finalmente, la pantalla de la figura 4.9c, muestra un historial de mediciones guardado con fecha y hora, así como la concentración de glucosa en sangre.



(a) Fuera de rango superior

(b) Fuera de rango inferior

Figura 4.10: Pantallas fuera de rango

De acuerdo a Gygliola y colaboradores, las mediciones en sangre fuera de laboratorio, también conocido como automonitoreo, disminuyen progresi-

vamente su confiabilidad a partir de los 540 mg/dl [36], razón por la cual, los dispositivos de automonitoreo despliegan una leyenda denominada “HI” (del inglés, “high”) para mediciones superiores a dicho rango (figura 4.10a), así mismo, para mediciones inferiores al rango determinado por el fabricante se despliega la leyenda “LO” (del inglés “low”) [37], como se observa en la figura 4.10b. Sin embargo, el diseño del sistema abarcaba una calibración hasta los 20 mmol/l, pero se observó durante las pruebas realizadas, que en el caso de las concentraciones superiores a los 16 mmol/l, las corrientes no corresponden a lo esperado, por lo que se consideró como una saturación del dispositivo dada por las limitaciones del potencióstato LMP91000 y fue necesario reducir el rango de medición hasta el máximo permitido por el dispositivo.

## 4.5. Comentarios finales

Dados los resultados iniciales y después de realizar el cálculo del margen de error, se tomó la decisión de hacer un ajuste a la ecuación de calibración utilizada en el microcontrolador que permitió una disminución en el error de medición, así como un mayor acercamiento a los estándares propuestos por la norma ISO asociada. Cabe mencionar también, que durante las pruebas se observó un tiempo elevado de cómputo para ver desplegados los resultados en la pantalla del teléfono utilizado, y esta fue la razón principal por la cual se optó detener la cronoamperometría luego del punto requerido para calcular en la ecuación. El instrumento, hasta el momento es funcional pero presenta áreas de mejora que pueden potenciar su alcance en diversas áreas.

## Capítulo 5

# Conclusiones y perspectivas

Los resultados de este proyecto demostraron que se cumplió el objetivo principal satisfactoriamente, dejando oportunidad para mejoras en las áreas tanto de software como de hardware.

### 5.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo presentado en este proyecto, se construyó un dispositivo para medir glucosa en sangre y se consiguió minimizar la utilización de componentes electrónicos usando un circuito potenciostato LMP91000 y un convertidor analógico digital de alta precisión (ADS1115), así como un microcontrolador ESP32. Con esto, se logró calibrar el sistema de instrumentación para la medición, con error mínimo cercano a la norma ISO asociada al proceso, similar al de los glucómetros comerciales.

En congruencia con el diseño del sistema de instrumentación para la me-

dición de glucosa en sangre se diseñó la aplicación móvil para dispositivos con sistema operativo Android con comunicación BLE, la cual es capaz de recibir datos del sistema de hardware y almacenarlos en una base de datos local.

Al unir el sistema de instrumentación y la aplicación móvil, se obtuvo el diseño de un dispositivo de medición de glucosa en sangre funcional, mediante el uso de biosensores electroquímicos con una interfaz gráfica presentada en un teléfono inteligente.

## 5.2. Perspectivas

*Optimización de aplicación:* La aplicación construida puede incluir la creación de una cuenta que permita mantener los datos de más de un paciente en un mismo teléfono. Así mismo, la interfaz puede incluir mejoras gráficas para una experiencia más agradable al usuario.

*Reportes de glucosa:* El dispositivo incluiría reportes con gráficos y tendencias así como un promedio aproximado de hemoglobina glucosilada (obtenida a partir de las mediciones guardadas) que permitan al paciente y al médico realizar los ajustes necesarios para un mejor control.

*Aplicación híbrida:* La aplicación sería híbrida, es decir, móvil y web, así como compatible con dispositivos iOS y Android.

*Mejora de rango y precisión:* Se buscaría, mediante amplios estudios de calibración, así como la consideración de potenciostatos de mayor precisión, el incremento del rango del instrumento, de manera que pueda realizarse la cuantización adecuada de una medición elevada.

## Apéndice A

# Desarrollo de regresión lineal

### A.1. Para soluciones en $mM/L$

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i = \frac{64}{7} = 9.1428 \quad (\text{A.1})$$

$$\bar{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i = \frac{57.2992}{7} = 8.1856 \quad (\text{A.2})$$

$$SS_{XX} = \sum_{i=1}^n X_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n X_i \right)^2 = 752 - \frac{64^2}{7} = 166.85714 \quad (\text{A.3})$$

$$SS_{YY} = \sum_{i=1}^n Y_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n Y_i \right)^2 = 491.5967 - \frac{57.2995^2}{7} = 22.5634 \quad (\text{A.4})$$

$$SS_{XY} = \sum_{i=1}^n X_i Y_i - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n X_i \right) \left( \sum_{i=1}^n Y_i \right) = 584779 - \frac{64 \times 57.2995}{7} = 166.85714 \quad (\text{A.5})$$

**A.2. Para soluciones en  $mg/dl$** 

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i = \frac{1153.05}{7} = 164.7257 \quad (\text{A.6})$$

$$\bar{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i = \frac{57.2995}{7} = 8.1856 \quad (\text{A.7})$$

$$SS_{XX} = \sum_{i=1}^n X_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n X_i \right)^2 = 244096.054 - \frac{1153.05^2}{7} = 54164.0108 \quad (\text{A.8})$$

$$SS_{YY} = \sum_{i=1}^n Y_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n Y_i \right)^2 = 491.5967 - \frac{57.2995^2}{7} = 22.5634 \quad (\text{A.9})$$

$$SS_{XY} = \sum_{i=1}^n X_i Y_i - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n X_i \right) \left( \sum_{i=1}^n Y_i \right) = 10535.6151 - \frac{1153.05 \times 57.2995}{7} = 1097.1596 \quad (\text{A.10})$$

## Apéndice B

# Circuitos y dispositivos usados

# B.1. Hoja de datos: Potensiostato LMP91000



LMP91000

SNAS5061 – JANUARY 2011 – REVISED DECEMBER 2014

## LMP91000 Sensor AFE System: Configurable AFE Potentiostat for Low-Power Chemical-Sensing Applications

### 1 Features

- Typical Values,  $T_A = 25^\circ\text{C}$
- Supply Voltage 2.7 V to 5.25 V
- Supply Current (Average Over Time)  $<10\ \mu\text{A}$
- Cell Conditioning Current Up to 10 mA
- Reference Electrode Bias Current ( $85^\circ\text{C}$ ) 900pA (max)
- Output Drive Current 750  $\mu\text{A}$
- Complete Potentiostat Circuit-to-Interface to Most Chemical Cells
- Programmable Cell Bias Voltage
- Low-Bias Voltage Drift
- Programmable TIA gain 2.75 k $\Omega$  to 350 k $\Omega$
- Sink and Source Capability
- I<sup>2</sup>C Compatible Digital Interface
- Ambient Operating Temperature  $-40^\circ\text{C}$  to  $85^\circ\text{C}$
- Package 14-Pin WSON
- Supported by WEBENCH<sup>®</sup> Sensor AFE Designer

### 2 Applications

- Chemical Species Identification
- Amperometric Applications
- Electrochemical Blood Glucose Meter

### 3 Description

The LMP91000 is a programmable analog front-end (AFE) for use in micro-power electrochemical sensing applications. It provides a complete signal path solution between a sensor and a microcontroller that generates an output voltage proportional to the cell current. The LMP91000's programmability enables it to support multiple electrochemical sensors such as 3-lead toxic gas sensors and 2-lead galvanic cell sensors with a single design as opposed to the multiple discrete solutions. The LMP91000 supports gas sensitivities over a range of 0.5 nA/ppm to 9500 nA/ppm. It also allows for an easy conversion of current ranges from 5  $\mu\text{A}$  to 750  $\mu\text{A}$  full scale.

The LMP91000's adjustable cell bias and transimpedance amplifier (TIA) gain are programmable through the I<sup>2</sup>C interface. The I<sup>2</sup>C interface can also be used for sensor diagnostics. An integrated temperature sensor can be read by the user through the VOUT pin and used to provide additional signal correction in the  $\mu\text{C}$  or monitored to verify temperature conditions at the sensor.

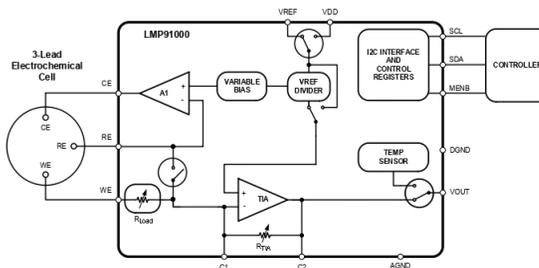
The LMP91000 is optimized for micro-power applications and operates over a voltage range of 2.7 to 5.25 V. The total current consumption can be less than 10  $\mu\text{A}$ . Further power savings are possible by switching off the TIA amplifier and shorting the reference electrode to the working electrode with an internal switch.

#### Device Information<sup>(1)</sup>

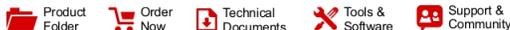
PART NUMBER	PACKAGE	BODY SIZE (NOM)
LMP91000	WSON (14)	4.00 mm × 4.00 mm

(1) For all available packages, see the orderable addendum at the end of the datasheet.

#### Simplified Application Schematic



## B.2. Hoja de datos: Convertidor Analógico Digital ADS1115



ADS1113, ADS1114, ADS1115

SBAS444D – MAY 2009 – REVISED JANUARY 2018

### ADS111x Ultra-Small, Low-Power, I<sup>2</sup>C-Compatible, 860-SPS, 16-Bit ADCs With Internal Reference, Oscillator, and Programmable Comparator

#### 1 Features

- Ultra-Small X2QFN Package:  
2 mm × 1.5 mm × 0.4 mm
- Wide Supply Range: 2.0 V to 5.5 V
- Low Current Consumption: 150  $\mu$ A (Continuous-Conversion Mode)
- Programmable Data Rate:  
8 SPS to 860 SPS
- Single-Cycle Settling
- Internal Low-Drift Voltage Reference
- Internal Oscillator
- I<sup>2</sup>C Interface: Four Pin-Selectable Addresses
- Four Single-Ended or Two Differential Inputs (ADS1115)
- Programmable Comparator (ADS1114 and ADS1115)
- Operating Temperature Range:  
–40°C to +125°C

#### 2 Applications

- Portable Instrumentation
- Battery Voltage and Current Monitoring
- Temperature Measurement Systems
- Consumer Electronics
- Factory Automation and Process Control

#### 3 Description

The ADS1113, ADS1114, and ADS1115 devices (ADS111x) are precision, low-power, 16-bit, I<sup>2</sup>C-compatible, analog-to-digital converters (ADCs) offered in an ultra-small, leadless, X2QFN-10 package, and a VSSOP-10 package. The ADS111x devices incorporate a low-drift voltage reference and an oscillator. The ADS1114 and ADS1115 also incorporate a programmable gain amplifier (PGA) and a digital comparator. These features, along with a wide operating supply range, make the ADS111x well suited for power- and space-constrained, sensor measurement applications.

The ADS111x perform conversions at data rates up to 860 samples per second (SPS). The PGA offers input ranges from  $\pm 256$  mV to  $\pm 6.144$  V, allowing precise large- and small-signal measurements. The ADS1115 features an input multiplexer (MUX) that allows two differential or four single-ended input measurements. Use the digital comparator in the ADS1114 and ADS1115 for under- and overvoltage detection.

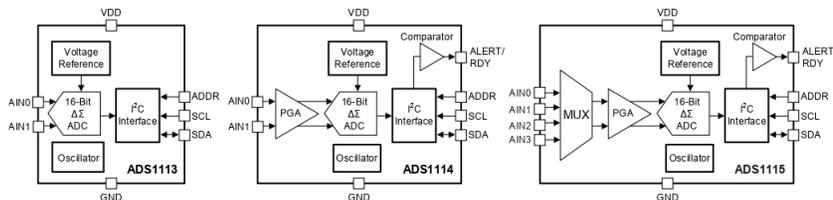
The ADS111x operate in either continuous-conversion mode or single-shot mode. The devices are automatically powered down after one conversion in single-shot mode; therefore, power consumption is significantly reduced during idle periods.

#### Device Information<sup>(1)</sup>

PART NUMBER	PACKAGE	BODY SIZE (NOM)
ADS111x	X2QFN (10)	1.50 mm × 2.00 mm
	VSSOP (10)	3.00 mm × 3.00 mm

(1) For all available packages, see the package option addendum at the end of the data sheet.

#### Simplified Block Diagrams



Copyright © 2016, Texas Instruments Incorporated

### B.3. Hoja de datos: Microcontrolador ESP32



# ESP32-WROOM-32E & ESP32-WROOM-32UE

## Datasheet



Version 1.2  
Espressif Systems  
Copyright © 2021



## 1 Module Overview

### 1.1 Features

#### MCU

- ESP32-D0WD-V3 embedded, Xtensa® dual-core 32-bit LX6 microprocessor, up to 240 MHz
- 448 KB ROM for booting and core functions
- 520 KB SRAM for data and instructions
- 16 KB SRAM in RTC

#### Wi-Fi

- 802.11b/g/n
- Bit rate: 802.11n up to 150 Mbps
- A-MPDU and A-MSDU aggregation
- 0.4 μs guard interval support
- Center frequency range of operating channel: 2412 ~ 2484 MHz

#### Bluetooth®

- Bluetooth V4.2 BR/EDR and Bluetooth LE specification
- Class-1, class-2 and class-3 transmitter

- AFH
- CVSD and SBC

#### Hardware

- Interfaces: SD card, UART, SPI, SDIO, I<sup>2</sup>C, LED PWM, Motor PWM, I<sup>2</sup>S, IR, pulse counter, GPIO, capacitive touch sensor, ADC, DAC, Two-Wire Automotive Interface (TWA<sup>I</sup>®), compatible with ISO11898-1)
- 40 MHz crystal oscillator
- 4 MB SPI flash
- Operating voltage/Power supply: 3.0 ~ 3.6 V
- Operating temperature range: -40 ~ 85 °C
- Dimensions: See Table 1

#### Certification

- Bluetooth certification: BQB
- RF certification: FCC/CE-RED/SRRC
- Green certification: REACH/RoHS

### 1.2 Description

ESP32-WROOM-32E and ESP32-WROOM-32UE are two powerful, generic Wi-Fi+BT+BLE MCU modules that target a wide variety of applications, ranging from low-power sensor networks to the most demanding tasks, such as voice encoding, music streaming and MP3 decoding.

ESP32-WROOM-32E comes with a PCB antenna, and ESP32-WROOM-32UE with an IPEX antenna. They both feature a 4 MB external SPI flash. **The information in this datasheet is applicable to both modules.**

The ordering information of the two modules is listed as follows:

**Table 1: Ordering Information**

Module	Chip embedded	Flash	Module dimensions (mm)
ESP32-WROOM-32E (PCB)	ESP32-D0WD-V3	4 MB <sup>1</sup>	18.0 × 25.5 × 3.1
ESP32-WROOM-32UE (IPEX)			18.0 × 19.2 × 3.2
<b>Notes:</b>			
1. The module with 8 MB flash or 16 MB flash is available for custom order.			
2. For detailed ordering information, please see <a href="#">Espressif Product Ordering Information</a> .			
3. For dimensions of the IPEX connector, please see Chapter 7.3.			

2 Block Diagram

2 Block Diagram

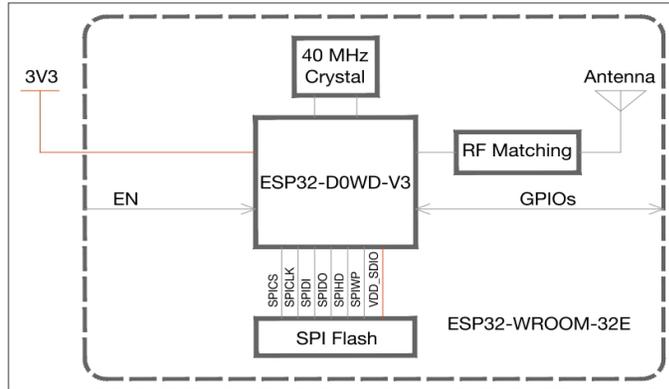


Figure 1: ESP32-WROOM-32E Block Diagram

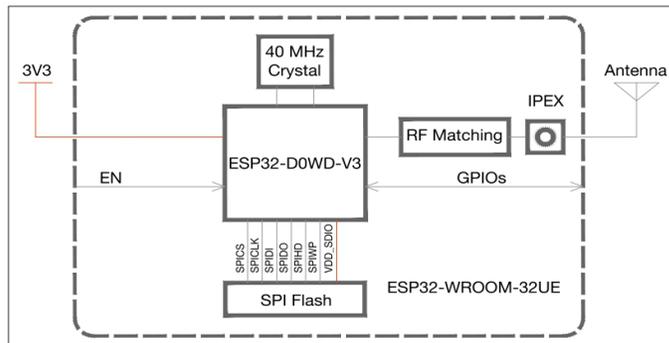


Figure 2: ESP32-WROOM-32UE Block Diagram

# Bibliografía

- [1] T. Shamah-Levy *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019: Resultados Nacionales* Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México, 2020.
- [2] International Diabetes Federation *IDF Diabetes Atlas* 2019.
- [3] I. Hirsch *Self Monitoring of blood glucose in insulin and non-insulin using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization and reserch* Diabetes Technology and Therapeutics, vol. 10, n<sup>o</sup> 4, pp. 19-39, 2008.
- [4] E. Kilpatrick *Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypohlucaemia in type 1 diabetes* Diabetologia, vol. 50, n<sup>o</sup> 2, pp. 53-61, 2007.
- [5] R. B. K. M. M. C. e. a. N. Foster *State of type 1 fiabetes managment and outcomes from the T1D Exchange in 2016-1019* Diabetes Technology and Therapeutics, n<sup>o</sup> 21, pp. 66-72, 2019.
- [6] J. W. S. P. M. W.-W. B. H. T. Bailey *Accuracy and user performance evaluation of a new, wireless-enabled blood glucose monitoring system that links to a smart mobile device*, Journal Diabetes Science and Technology, vol. 11, n<sup>o</sup> 7, pp. 36-43, 2017.

- [7] I. Lee *Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research* Biosensors and bioelectronics, vol. 11, n<sup>o</sup> 181, pp. 30-54, 2021.
- [8] D. Bracewell *The future for biosensors in biopharmaceutical production* Pharmaceutical Bioprocessing, vol. 2, n<sup>o</sup> 104155, pp. 121-124, 2014.
- [9] G. Eysenbach *What is e-health* Med Internet , n<sup>o</sup> doi: 10.2196/jmir.3.2.e20, 2001.
- [10] D. L. R. L. R. Goldstein *Test of glycemia in diabetes* Diabetes Care, vol. 1, n<sup>o</sup> 73, pp. 27-176, 2004.
- [11] H. F. A. Free, *Self testing, an emerging component of clinical chemistry* Clinical Chemistry, vol. 8, n<sup>o</sup> 30, pp. 29-38, 1984.
- [12] L. Clark *Membrane paloragraphic electrode system and method with electrochemical compensation* Patent 3539455, U.S. , 1965.
- [13] J. Kim *Wearable biosensors for healthcare monitoring* Nat Biotechnol, n<sup>o</sup> 37, pp. 389-406, 2019.
- [14] H. Li *CMOS Electrochemical Instrumentaion for Biosensor Mucrosystems. A Review* Sensors (Basel), vol. 17, n<sup>o</sup> 31, p. 74, 2016.
- [15] J. Hammond *Electrochemical biosensors and nanobiosensors* Essays Viochem, vol. 60, n<sup>o</sup> 1, pp. 69-80, 2016.
- [16] D. Thévenot *Electrhochemical Biosensors: Recommended definitions and classification* Analytical Letters, vol. 5, n<sup>o</sup> 34, pp. 635-659, 2001.
- [17] N. Ravindra *Advances in the manufacturing, tupes and applications of biosensors* The journal of minerals, metals and materials society, n<sup>o</sup> 59, pp. 37-43, 2007.
- [18] J.Segil *Handbook of biomechatronics* Academic Press, Londres, 2016

- [19] M. Shlesinger *Applications of electrochemistry in medicine* Springer, New York, 2013.
- [20] A. Anoop *Simulation of a Multi-Strip Blood Glucometer* Amrita School of Engineering - IEE, pp. 1-4, 2014.
- [21] K. Hughes *Clinical evaluation of the FreeStyle Precision Pro system*. 2013, Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 421, 243–250.
- [22] W.-Y. Chung *A 600 QW Readout Circuit with Potentiostat for Amperometric Chemical Sensors and Glucose Meter Applications* de IEEE Conference on Electron Devices and Solid-State Circuits, Tainan, Taiwan, 2007.
- [23] D. D. Fitzpatrick *Glucose Biosensors* de Implantable Electronic Medical Devices, Academic Press, 2015, pp. 43-44.
- [24] K. Robinson *Análisis Instrumental* Pearson Education, 3a Edición, Madrid, 2001.
- [25] D. Skoog. *Fundamentos de Química Analítica* D. Skoog, Química Analítica. 6<sup>a</sup> edición, McGraw Hill Latinoamérica, México 1995
- [26] Texas Instruments *LMP91000 Sensor AFE System: Configurable AFE Potentiostat for Low-Power Chemical Sensing Applications* Datasheet, 2014
- [27] R. Franklin *Chemical and Biological Systems: Chemical Sensing Systems for Liquids* Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, p. 14, 2016
- [28] O. J. Guy *Graphene Functionalization for Biosensor Applications* de Silicon Carbide Biotechnology, Swansea, United Kingdom, 2016, p. 21.
- [29] D. C. Harris *Métodos de calibrado e Análisis químico cuantitativo*, Sexta Edición, México, Reverté, 2016, pp. 81-85.
- [30] IUPAC *Compendio de terminología química* Oxford, Compilado por A. Wilkinson, 1997

- [31] PAC *Nomenclatura en la evaluación de métodos analíticos, incluidas capacidades de detección y cuantificación* de Recomendaciones IUPAC, 1995, p. 1703
- [32] T. Strong *A low-voltage, chemical sensor interface for systems-on-chip: the fully differential potentiostat* de ISCAS (4), Vancouver, Canada, 2004.
- [33] INSABI *Investigación de mercado, Adquisición de Material de curación, laboratorio y otros insumos para la salud claves no adjudicadas* Ciudad de México, 2021.
- [34] IPC-2221 *Generic Standard on Printed Board Design* , 2003.
- [35] Norma Oficial Mexicana *NOM-015-SSA2-2010 Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus* , 2010.
- [36] P. Gygliola-Ormachea *Glucose determination: the use of glucometers as a rapid test of analysis* Journal of the Selva Andina Research Society, vol. 1, n<sup>o</sup> 11, pp. 38-48, 2020.
- [37] M. Álvarez *Procedimiento de determinación de la glucemia Capilar* Xunta de Galicia: Santiago de Compostela, 2021.
- [38] M. Vettoreti *Modeling de SMBG measurement error* de Glucose Monitoring Devices, Academic Press, 2020, pp. 79-105.
- [39] ISO 15197 *International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self testing in managing diabetes mellitus* 2003
- [40] S. A. Eduard Dumitrescu *S. A. Eduard Dumitrescu, «Bioapplications of Electrochemical Sensors and Biosensors* Academic Press, vol. 589, pp. 301-350, 2017
- [41] F. Hossain *Flexible electrochemical uric acid and glucose biosensor* Bioelectrochemistry, vol. 141, n<sup>o</sup> 1, pp. 70-78, 2021.

- [42] R.L. Brazg Performance variability of seven commonly used selfmonitoring of blood glucose systems: Clinical considerations for patients and providers. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, n<sup>o</sup> 7, pp. 44-52, 2013.
- [43] J. Devore *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias* Apéndice de tablas, Thomson, 6ta Edición, 2005, Ciudad de México, p.740
- [44] M. Wei *Electrochemical non enzymatic glucose sensors: recent progress and perspectives* *Chem Commun (Camb)*, vol. 56, n<sup>o</sup> 4, pp. 14553-14569, 2020
- [45] V. Juska *A critical review of Electrochemical Glucose Sensing: Evolution of Biosensor Platforms Based on Advanced Nanosystems*. *Sensors (Basel)*, vol. 20, n<sup>o</sup> 23, p. 6013, 2020.