
Internet Electronic Journal*

Nanociencia et Moletrónica


Junio 2014, Vol. 12, N°2, pp. 2161-2174

**Control de Glucosa no-invasiva:
¿Hará la nanotecnología este sueño realidad?**
Non-Invasive Glucose Monitoring: Will nanotechnology make this dream come true?

A. Thomas¹, A. Ramírez² and A. Zehe²

¹ Medtronic GmbH, Earl-Bakken-Platz 1, 40670 Meerbusch, **Germany**

²Laboratorio de Nanotrónica, B. Universidad Autónoma de Puebla, 72000 Puebla, **México**

 andreas.thomas@medtronic.com

recibido: 26.08.14

publicado: 31.12.14

Citation of the article;

A.Thomas, A. Ramírez and A. Zehe, Control de Glucosa no-invasiva: ¿Hará la nanotecnología este sueño realidad? Non-Invasive Glucose Monitoring: Will nanotechnology make this dream come true?

Internet Electron. J. Nanoc. Moletrón. 2014, Vol. 12, N° 2, pp 2161-2174

Copyright © BUAP 2014

<http://www.revista-nanociencia.ece.buap.mx>


Control de Glucosa no-invasiva: ¿Hará la nanotecnología este sueño realidad?

Non-Invasive Glucose Monitoring: Will nanotechnology make this dream come true?

A.Thomas¹, A. Ramírez² and A. Zehe²

¹ Medtronic GmbH, Earl-Bakken-Platz 1, 40670 Meerbusch, **Germany**

²Laboratorio de Nanotrónica, B. Universidad Autónoma de Puebla, 72000 Puebla, **México**

 andreas.thomas@medtronic.com

Abstract

People with Type 1 diabetes feel blood Glucose self-monitoring in their diabetes management as particularly stressful, given that this necessary self-injury is significantly larger than the injection of insulin. Therefore, the desire for a non-invasive Glucose measurement is understandable. In this paper we compile the different physical possibilities for injury-free Glucose measurement and give some examples of new developments for Glucose monitoring systems. Unfortunately have all previously reported techniques been only functional devices that only under defined laboratory conditions provided optimistic results. None of the methods has been able to prove its suitability under normal living conditions of the patients. In this case, particularly the unfavorable signal-to-noise ratio turned out to be problematic, making the filtering of the real Glucose signals from the skin layers difficult. Unfortunately, though various projects were launched publicly in the past that could not meet the expectations then.

The rapid progress in micro- and nanoelectronics can but in the future promote the development of non-invasive measurement systems and bring up a real breakthrough.

Resumen

Las personas con diabetes Tipo 1 sienten en su manejo de la diabetes el autocontrol de la Glucosa en sangre como particularmente estresante; por que la autolesión necesario es significativamente mayor que la inyección de insulina. Por lo tanto, el deseo de una medición no invasiva de Glucosa es comprensible. A continuación se presentan las diferentes posibilidades físicas para la medición de Glucosa libre de lesiones. Se recopilan y dan algunos ejemplos de este tipo de desarrollos de sistemas de monitoreo de Glucosa. Desafortunadamente todos los dispositivos presentados anteriormente son sólo patrones funcionales con los que solamente resultados optimistas han sido obtenidos en condiciones de laboratorio definidos. Ninguno de los métodos ha sido capaz de demostrar su idoneidad en las condiciones normales de vida de los pacientes. En este caso, en particular la relación señal-ruido desfavorable resultó ser problemático, haciendo difícil la selección de las señales útiles de Glucosa desde las capas de la piel. Lamentablemente, se pusieron públicamente en marcha varios proyectos en el pasado que no han podido cumplir con las expectativas.

El rápido progreso en la micro- y nanoelectrónica puede pero en el futuro promover el desarrollo de sistemas de medición no invasiva y llevar a un gran avance.

Keywords:

Non-invasive Glucose measurement, physical measurement methods, optical spectroscopy, Glucose monitoring, nanotechnology

1. Métodos electroquímicos para la medición de la concentración de Glucosa

Con todos los dispositivos disponibles en el mercado para la medición de la Glucosa, ya sea en el uso diario o en el laboratorio, la concentración de Glucosa se determina electroquímicamente. Aquí, la detección de Glucosa se basa sólo indirectamente en los productos de reacción formados durante la transformación química. A fin de permitir que la reacción proceda en un corto período de tiempo, se aplica enzimas como biocatalizador, que aceleran la conversión de Glucosa. La "química seca" de Glucosa en las tiras de prueba de sangre ha cambiado con los años. Aparte de la enzima Glucosa deshidrogenasa (GDH) se utiliza además la enzima Glucosa oxidasa (GOD). Los esfuerzos subyacentes se caracterizaron por acortar el tiempo de medición, pequeñas cantidades de sangre y el deseo de evitar interacciones no deseadas con otros componentes en el cuerpo, tales como el ácido ascórbico o el ácido úrico. La auto-corrección del hematocrito, y las influencias de temperatura y humedad son además para contar a [1].

Básicamente sigue válida una reacción en dos etapas, en la que con la ayuda de GOD o GDH se transforma Glucosa en gluconolactona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Este último se descompone en una segunda reacción en un electrodo a un voltaje bajo (menos de 1 voltio). Esto lleva a la transferencia de electrones desde el peróxido al electrodo (dos por molécula reaccionado), que causa un pequeño flujo de corriente; cuya corriente es mayor, mientras más electrones están presentes. Dado que los electrones resultantes dependen de la cantidad las moléculas de Glucosa convertida en la reacción química, se deriva de la medición del flujo de corriente el valor de la concentración de Glucosa.

Otra posibilidad es utilizar los electrones resultantes en la segunda reacción para la oxidación enzimática de un colorante, que experimenta un cambio de color. La decoloración puede ser medidos por fotometría y permite el cálculo de la concentración de Glucosa Básicamente sigue válida una reacción en dos etapas, en la que con la ayuda de GOD o GDH se transforma Glucosa en gluconolactona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Este último se descompone en una segunda reacción en un electrodo a un voltaje bajo (menos de 1 voltio). Esto lleva a la transferencia de electrones desde el peróxido al electrodo (dos por molécula reaccionado), que causa un pequeño flujo de corriente; cuya corriente es mayor, mientras más electrones están presentes. Dado que los electrones resultantes dependen de la cantidad las moléculas de Glucosa convertida en la reacción química, se deriva de la medición del flujo de corriente el valor de la concentración de Glucosa.

Otra posibilidad es utilizar los electrones resultantes en la segunda reacción para la oxidación enzimática de un colorante, que experimenta un cambio de color. La decoloración puede ser medidos por fotometría y permite el cálculo de la concentración de Glucosa Básicamente sigue válida una reacción en dos etapas, en la que con la ayuda de GOD o GDH se transforma Glucosa en gluconolactona y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Este último se descompone en una segunda reacción en un electrodo a un voltaje bajo (menos de 1 voltio). Esto lleva a la transferencia de electrones desde el peróxido al electrodo (dos por molécula reaccionado), que causa un pequeño flujo de corriente; cuya corriente es mayor, mientras más electrones están presentes. Dado que los electrones resultantes dependen de la cantidad las moléculas de Glucosa convertida en la reacción química, se deriva de la medición del flujo de corriente el valor de la concentración de Glucosa.

Otra posibilidad es utilizar los electrones resultantes en la segunda reacción para la oxidación enzimática de un colorante, que experimenta un cambio de color. La decoloración puede ser medidos por fotometría y permite el cálculo de la concentración de Glucosa [1,2].

Aparte de la medición de la respuesta bioquímica, se aplica modernas co-enzimas y mediadores en las tiras de prueba de Glucosa en sangre (mediador puede ser entendido tal que, a través de éstos, se aumenta la corriente). En principio, en la segunda reacción los electrones resultantes se liberan al mediador. El mecanismo de reacción es más complejo en consecuencia. Esto, sin embargo, permite reducir el voltaje de electrodo para la destrucción del peróxido de hidrógeno, lo que disminuye las reacciones secundarias con otras sustancias en el cuerpo o con la medicación.

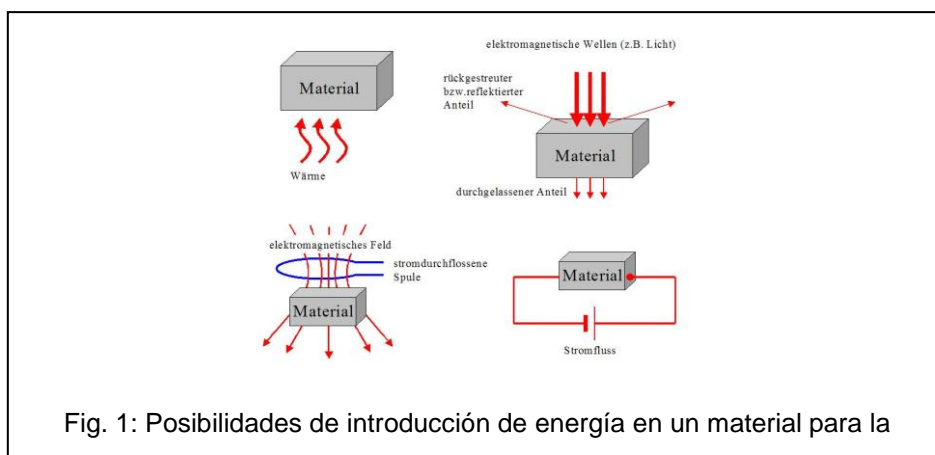
Desde el punto de vista de los pacientes, el método de detección química tiene la desventaja de que se requiere una muestra de material, en el que se realiza la medición. Este debe ser recuperado igual como en la medición de la Glucosa en sangre sobre tiras de prueba, ó debe ser suministrado al fluido intersticial durante la medición continua de Glucosa.

Ambos requieren una autolesión, que se percibe más o menos estresante por los pacientes. Por ello no es de extrañar que una medición libre de lesiones cuenta de las necesidades más importantes de los pacientes con diabetes.

2. Métodos físicos para la medición de la concentración de Glucosa

Una medición de Glucosa libre de lesiones es posible con la ayuda de procesos físicos. El método utiliza la interacción de moléculas de Glucosa con energía administrada (radiación, calor, campos electromagnéticos, entre otros, Fig. 1). Esta energía constituye directamente la sonda no destructivo en un volumen de tejido y no se requiere ningún material de la muestra. Desde la posición de las señales espectroscópicas en un rango de medición puede ser determinada la naturaleza de las moléculas, mismas que se determina a partir de la intensidad de las señales y de su concentración. Es irrelevante si se determinan las señales de la energía absorbida o reemitida después de la excitación anterior. Cada átomo y molécula tiene propiedades energéticas específicas (niveles de energía), que se hacen visibles, esto es, por así decirlo, que proporcionan una "huella digital". Cuadro 1 ofrece una visión general de las posibilidades básicas para la medición de Glucosa basados en principios físicos [2].

1.



En el caso de medición de la Glucosa en un intervalo de volumen del tejido, es necesario que exista una interacción específica entre las moléculas de Glucosa y la energía irradiada. Esto resulta en la dificultad de que la Glucosa, por una parte tiene una concentración baja en décimas de un porcentaje en el organismo. Así, las señales de Glucosa son débiles. Por otra

parte, hay otras sustancias endógenas tales como agua o albúmina en concentraciones significativamente más altas que la Glucosa, proporcionando señales relativamente más fuertes. La influencia perturbadora de la no originario de la señal de la Glucosa ("ruido") debe ser compensado mediante algoritmos matemáticos complejos para concluir la señal de la Glucosa.

Aún más importante es que la energía radiada (por ejemplo, un rayo de luz) encuentra una estructura muy compleja, si se penetra en la piel. Debido a la fuerte anisotropía de la piel y del tejido, la señal de medición es significativamente diferente dependiendo de la profundidad de penetración, por lo que es difícil de medir con precisión la concentración de Glucosa. Los métodos físicos llegan, por tanto, a los límites de la capacidad de medición de la Glucosa. La pregunta crucial es si la exactitud requerido es suficiente para el tratamiento de la diabetes. Tomando la escala de monitorización de Glucosa en sangre, esto significa que en las concentraciones de Glucosa por debajo de 100 mg/dl (5,6 mmol/l), 95% de los resultados de la medición podrían desviar por un máximo de ± 15 mg/dl (0,83 mmol/l) y arriba de 100 mg/dl no deben desviarse más de un máximo de $\pm 15\%$ de los valores [4].

Principio físico	Magnitud de medición / característica
<p>Absorción: Recepción de energía de la luz irradiada por los átomos y moléculas en y debajo de la piel</p>	<p>Las sustancias en el cuerpo (agua, Glucosa, diversas proteínas, etc) muestran una señal característica de la que la concentración puede ser determinada. Esto aparece en el espectro de absorción como una línea. Su intensidad da la información acerca de la concentración de las sustancias. Existen posibilidades para la medición de infrarrojo cercano (800-1200 nm), así como en el medio y del infrarrojo lejano (> 1200 nm). Sólo en estas longitudes de onda se logra una profundidad de penetración suficiente en el tejido.</p>
<p>Dispersión: La desviación de la radiación a un "centro de dispersión" (partículas, átomos, moléculas)</p>	<p>La piel tiene ciertas propiedades de dispersión (índices de refracción). Estas se cambian, entre otros, debido al contenido de Glucosa. Sin embargo, sucede aún más pronunciado cuando la concentración de otros componentes, tales como agua, se cambia, por lo que es mas difícil medir la concentración de Glucosa.</p>
<p>Polarización: La rotación del plano de polarización de la luz polarizada linealmente</p>	<p>Como una función de la concentración de Glucosa cambia el ángulo de polarización de la luz polarizada. Desde el ángulo cambiado se consigue los resultados en el contenido de Glucosa. La señal de medición es específico para la Glucosa, pero con pequeños cambios en la concentración se cambia solamente ligeramente.</p>
<p>Fluorescencia: La excitación de los materiales por el suministro de energía (por ej. irradiación con luz), cuyos átomos / moléculas emiten luz fluorescente</p>	<p>Después de la excitación, la energía absorbida es liberada por los átomos / moléculas de nuevo. La energía emitida y la longitud de onda de la luz fluorescente son características de este y proporcionan la detección cualitativa. De la intensidad de la señal fluorescente se puede determinar la concentración de Glucosa . La señal de medición es específica para la Glucosa.</p>

característica.	
Dispersión Raman: Dispersión de la luz incidente (solamente una longitud de onda) en átomos o moléculas, cambiando así la frecuencia de la luz	Además de la luz monocromática dispersada, hay líneas de frecuencia desplazada Raman. Estas caracterizan las moléculas en las que la luz se dispersa no elásticamente, con lo que, por tanto, se produce un desplazamiento de frecuencia y una pérdida de energía. De la frecuencia y la intensidad de las líneas Raman, se puede determinar la concentración de Glucosa. La medida es por lo tanto específica para la Glucosa.
Fotoacústica: Suelta la energía absorbida por las vibraciones acústicas	La Glucosa después de la excitación (por ejemplo con la luz), reparte la energía y emite vibraciones acústicas. Estos son proporcionales a la potencia de radiación absorbida por la Glucosa y pueden ser medidos por micrófonos microscópicas.
Impedancia: Cambio de la resistencia eléctrica de la piel en dependencia de la frecuencia	Los cambios en la concentración de Glucosa en la sangre/fluido intersticial llevan a un cambio en la concentración de electrolito y por lo tanto a un cambio en la conductividad eléctrica (o resistividad) de la piel. Por tanto, la concentración de Glucosa se mide indirectamente por el efecto fisiológico del intercambio intracelular mediada por la Glucosa de iones de sodio y de potasio.

Tabla 1: Métodos físicos para la medición de la Glucosa [2]

3. Ejemplos del desarrollo de sistemas de monitoreo de Glucosa no-invasivo

Básicamente, es irrelevante si los sensores para la Glucosa miden puntualmente, como en el auto-monitoreo de Glucosa en sangre sobre tiras reactivas, o de forma continua como en la monitorización continua de la Glucosa (CGM -. Inglés monitoreo continuo de Glucosa). Ambos enfoques de medición se pueden realizar de forma no invasiva con el mismo principio de medición de Glucosa.

La mayoría de los estudios sobre las mediciones de Glucosa libres de lesiones implicaron métodos de medición en el que la luz es absorbida o dispersada. Ya en los años 90 los pacientes se les ofreció diversos productos inmaduros a comprar, que por desgracia, en ninguna manera cumplieron con los requisitos y por lo tanto la expectativa de los pacientes resultaron en decepción (Dias Ensor 1000, GluControl, TouchTrakPRO 200).

La determinación de la concentración de Glucosa por ejemplo, en la piel para bajo condiciones idealizadas con espectroscopia de absorción tiene bastante éxito. Sin embargo, además del esfuerzo técnico, es sobre todo la baja precisión de la medición y la reproducibilidad insuficiente (repetibilidad) de los resultados, que ha impedido hasta ahora la aplicación en condiciones normales de cada día. A pesar de los numerosos esfuerzos de una serie de empresas e instituciones académicas, estos enfoques fracasaron en su mayoría debido a la baja tolerancia del método de medición sobre los errores de aplicación. Un ejemplo de esto es el equipo Sensys GTS™ de la compañía americana Sensys Medical, Inc. Este sistema de medición había utilizado la absorción de la luz en el rango del infrarrojo cercano (NIR). Ellos habían presentado inicialmente una unidad de escritorio compacta, que intentaron entonces convertirlo en un dispositivo del paciente de uso fácil todos los días. Teniendo que hacer las mediciones reproducibles, inicialmente el punto de medición debe ser preparado por afeitado, por poner un hidrogel, terminando con un lavado y secado para el establecimiento de una humedad de la piel

definida [5]. Si la preparación y medición llevó a cabo un técnico especialista, se encontraban en el Error-Grid-Plot (este plot compara los valores de medición del dispositivo de la prueba con un dispositivo de laboratorio bajo aspectos diabéticos de precisión) 79,6% de los valores en el rango A y 20 correctos pero corriendo el 1% de los valores en diabética todavía en el rango aceptable B. Fueron preparación y medición hechos de los pacientes, tan sólo el 37,5% de los valores estaban en A y 45,8% en el B [6]. Una tan alta influencia de las condiciones externas no es aceptable bajo condiciones de aplicaciones reales y una razón importante que tales equipos no lograron una madurez del mercado. De los desarrollos actuales se pueden mencionar como ejemplo un sistema de Grove Instrumentos. Aquí se mide también la absorción de la luz en el rango infrarrojo cercano (NIR), lo que significa que se evalúan la absorción de Glucosa de las señales. Hasta el momento, se presentaron resultados muy alentadores, en el que el 96,3% de los valores en muy buena, es decir en la zona A de los plots de la red de error [7]. Sin embargo, los datos para experimentadores, que no pertenecen a la compañía eran invisibles ("ciegos") y fueron a posteriori, es decir, después de la medición calibrados en la empresa de fabricación. Este enfoque es factible en condiciones de laboratorio, pero no deja conclusiones sobre la fiabilidad en condiciones cotidianas.

Como puede verse en la Tabla 1, también puede ser utilizado el principio físico de la dispersión Raman para la determinación no invasiva de la concentración de Glucosa. La luz incidente de una longitud de onda específica (luz monocromática) es dispersada de manera inelástica por las moléculas de Glucosa, resultando en que se desplaza en frecuencia. En diferentes moléculas, la dispersión se produce diferente, generando bandas espectrales que resultan de diferentes frecuencias del espectro. La concentración de Glucosa se determina mediante la medición de la intensidad de las bandas características de la Glucosa.

El problema en la evaluación de tales espectros es que una variedad de otras moléculas también generan líneas espectrales, que se tienen que separar de las curvas de Glucosa. Un ejemplo se muestra en la fig. 2 [8]. Aquí, se comparan los espectros Raman de galactosa y Glucosa. Esto se traduce en dificultades para distinguir las dos moléculas de azúcar en el espectro, debido a que las líneas espectrales, aunque en diferentes frecuencias (o números de onda), son tan amplios que se solapan. El Error-Grid-Plot en la figura de la derecha muestra una totalmente insuficiente precisión de la medición para las necesidades de Diabética.

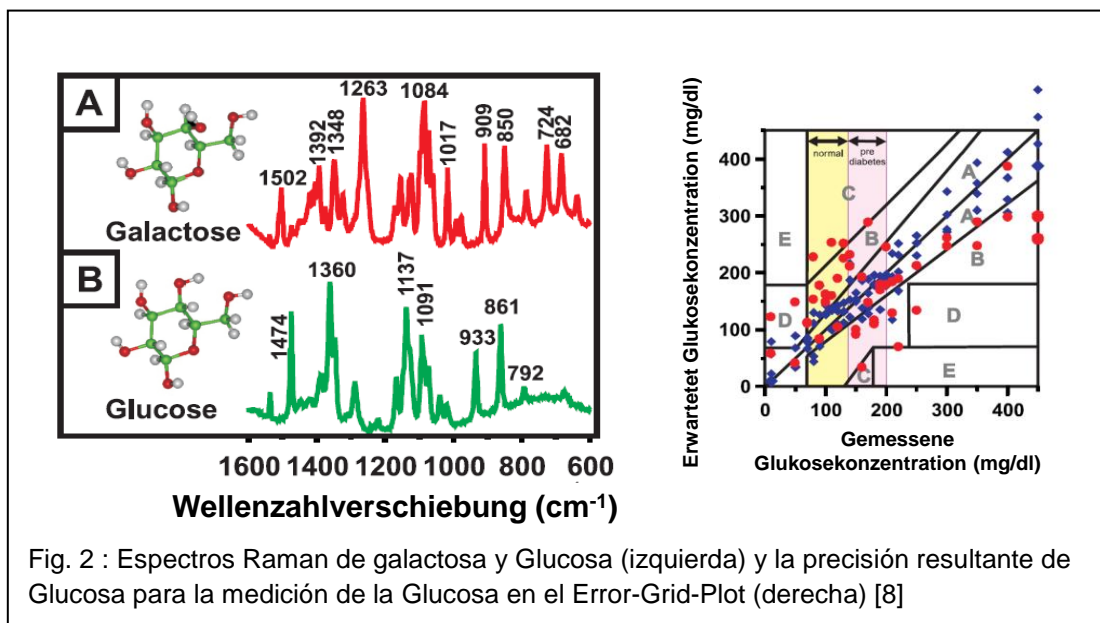


Fig. 2 : Espectros Raman de galactosa y Glucosa (izquierda) y la precisión resultante de Glucosa para la medición de la Glucosa en el Error-Grid-Plot (derecha) [8]

En 2010, la compañía MediSensors C8 de California presentó por primera vez un sistema de medición no invasivo basado en el método de espectroscopia Raman [9]. El escepticismo de los expertos no se dispersa, ya que se recogió, en principio, sólo un número muy limitado de datos sobre un pequeño número de pacientes que todavía también había evaluado el fabricante de forma retrospectiva. El sistema C8 recibió la marca CE en 2012 para su distribución como un dispositivo médico aprobado en Alemania / Europa. Cabe señalar que el marcado CE no es un certificado de calidad con respecto a la medición, sino más bien la seguridad con respecto a la utilización del sistema. Desafortunadamente nunca se presentaron publicaciones científicas de resultados de los ensayos clínicos de las que las conclusiones sobre la fiabilidad de la medición con este sistema-C8 se podrían extraer [10]. Por el contrario, hubo una notable presencia en los congresos europeos de la EASD y la ATTD. En 2013, la compañía MediSensors C8 reportó luego la quiebra. Por lo tanto, las expectativas planteadas estaban decepcionados de nuevo.

La evaluación negativa de los dos métodos ópticos no quiere decir que no tienen futuro. Una consideración clave en el desarrollo es la relación señal-ruido. Esta se puede mejorar mediante un mejor receptor (fotodetector, etc), un desarrollo que está vinculada a la nanoelectrónica moderna.

4. ¿Tendrán una solución los sistemas de medición implantables?

El problema de la mala relación señal a ruido puede ser anulada por los sensores implantados, ya sea en el sistema vascular o bajo la piel. Pero eso ya no es "no invasiva". Sin embargo, cuando los sensores de Glucosa tienen una larga vida útil - meses o años - haría una versión implantable bastante atractivo. Un ejemplo de sensor que se implanta bajo la piel viene de la empresa Senseonics [11]. Este sistema se basa en la medición de la fluorescencia: después de la irradiación de una sustancia, por ejemplo por un láser, los átomos / moléculas en el sistema serán estimulados. Este exceso de energía se libera después de un corto período de tiempo en forma de ondas electromagnéticas en la región visible de la luz. La luz fluorescente proporciona información sobre la naturaleza de los átomos / moléculas, la intensidad sobre su cantidad. De esta manera, se puede determinar la concentración de Glucosa.

Un sensor delgada en la forma de un cilindro (diámetro: 3 mm, longitud: 14 mm) es implantado en el tejido subcutáneo. El sensor consiste en un material de envoltura de polímero de hidrogel, en el que se introduce boronatos (ácido borónico). La Glucosa se une a los boronatos, lo que es prácticamente el receptor para la Glucosa. Esta unión es reversible, es decir, cuando la concentración de Glucosa se disminuye de nuevo las ligas de la unión de la Glucosa se abren. Si se iluminan los boronatos con luz ultravioleta, este emite fluorescencia azul-violeta. La intensidad de fluorescencia depende de la concentración de las moléculas de Glucosa unidas. Técnicamente, el sistema está construido de tal manera que en el cilindro de plástico se encuentra un diodo emisor de luz UV (LED). Tras la activación del proceso de medición, se irradian los boronatos, mediante la cual se excita. Después de unos pocos nanosegundos se regresa bajo emisión de la luz azul-violeta al estado inicial energético. Un fotodiodo mide esta luz (intensidad) y la convierte en un electrodo de platino a una pequeña corriente. Su valor se

envía al transmisor que lo convierte en un valor de Glucosa. El transmisor también es responsable de suministrar energía a los diodos por irradiación externa con un campo electromagnético de alta frecuencia. Los resultados de medición de las investigaciones mostraron valores en el intervalo A de las Plots de rejilla de error, que eran comparables con los sistemas CGM actualmente disponibles (80% en A, 16-19%, en B).

Un método completamente diferente viene de la empresa PreciSense, que pertenece a Medtronic. En este caso, el sensor de Glucosa se implanta en el tejido graso subcutáneo superior. Aquí la medición de Glucosa se lleva a cabo usando luz fluorescente. La fluorescencia ocurre cuando un átomo después de su excitación (suministro de energía a través de la irradiación con luz) regresa a la energía del estado inicial [12,13]. La energía liberada puede ser emitida como luz, que se puede medir. Sin embargo, una medición directa del tejido es casi imposible. Por consiguiente, el enfoque en PreciSense se basa en la medición de la fluorescencia de la Glucosa dependiente del principio de afinidad. Se reúnen dos componentes, dextrano y Glucosa-sustancia con una fluorescencia específica (concanavalina A marcada con una sustancia fluorescente). Si en el medio de medición no se encuentra Glucosa, se consigue después de la excitación del sistema material con luz láser una fluorescencia característica, que puede ser medido con un sensor óptico. Sin embargo, añadiendo Glucosa, este desplaza dextrano de la unión con el segundo componente (Glucosa tiene una mayor afinidad a este). El enlace ahora formado cambia la fluorescencia. Este cambio depende del cambio en la concentración de Glucosa, y muestra un cambio en la longitud de onda (color) de la luz (Fig 3).

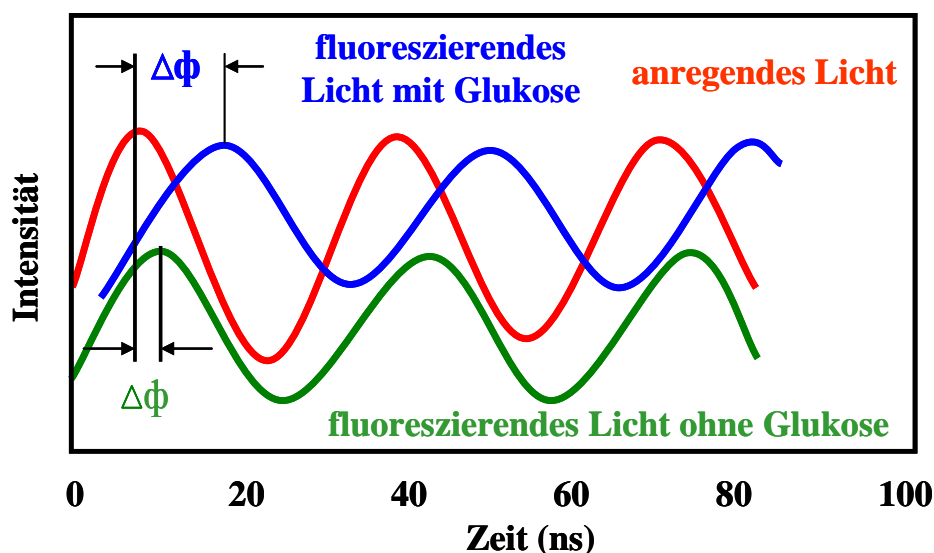


Fig. 3. Cambio de la señal fluorescente bajo la influencia de la Glucosa. El cambio en la longitud de onda, o bien el ángulo de fase, respectivamente, da información sobre el cambio en la concentración de Glucosa [13].

5. Oportunidades para nuevos sensores de Glucosa por la nanotecnología

La nanotecnología abre nuevas posibilidades para el desarrollo de biosensores de la Glucosa. Esto es, en particular, debido a la miniaturización. Tales sistemas de medición serán más fáciles de implantar.

Sensores que se basan en la conversión bioquímica catalizada por la enzima tienen ventajas para la medición. A un lado es la miniaturización, pero también las facilidades de la producción que presentan ventaja. La aplicación de las tecnologías micro- y nano- electrónicas ofrece la posibilidad de producción en masa y rentable. A medida que el precio de dichos sensores determina en última instancia su distribución mercantil, se espera revolucionar el tratamiento de la diabetes. También será posible integrar en un chip-sensor, además de enzimas para la medición de Glucosa, enzimas adicionales para la medición de otros metabolitos interesantes, tales como cuerpos cetónicos o lactato. Esto permitiría supervisar los procesos complejos metabólicos del organismo (Fig. 4).

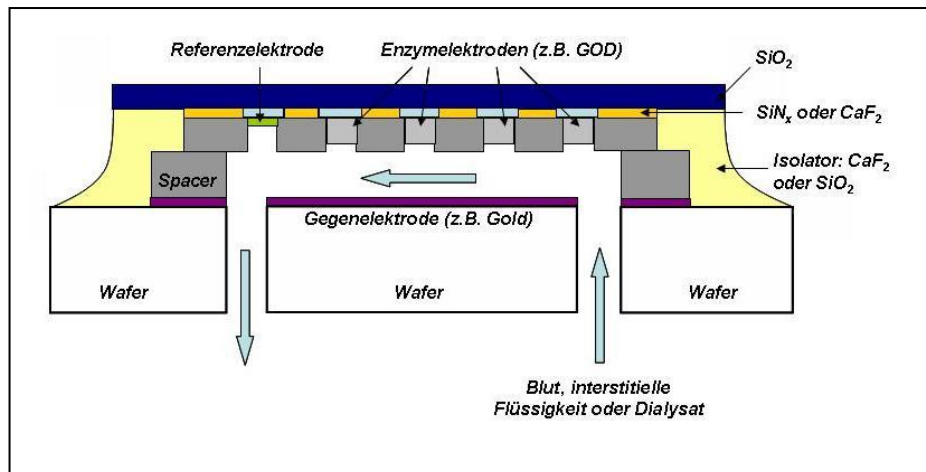


Fig. 4: Estructura de un sensor basado en la conversión bioquímica catalizada de Glucosa por enzimas. Su fabricación es posible por la aplicación de la micro- y nanotecnología [14].

Nuevos desarrollos en la micro- y nano-electrónica pueden ofrecer soluciones completamente nuevas para los sensores de Glucosa no invasivo con una relación señal-ruido favorable. Tal solución podría integrar anotubitos [15]. Son nanoestructuras tubulares de carbono con diámetros de menos que un nanómetro. Aparecieron en la literatura física rusa a finales de los años 50 por primera vez [16] y en la literatura anglosajona nuevamente a principios de los años 90 [17]. Su producción se basa en tecnologías de depósito de grafito en condiciones de muy altas temperaturas (Fig. 5). A través de una manipulación enfocada pueden ser integrados en estos nanotubos sustancias que reaccionan con la Glucosa (por ejemplo, Glucosa oxidasa, o dextrano, unidos a un colorante fluorescente). Los nanotubos funcionan entonces como un amplificador de luz. Tras la excitación de los tubitos manipulados se genera de este modo una señal de fluorescencia clara y así se puede medir la concentración de Glucosa. Se prevé la inclusión de tales nanotubitos envueltos en una fibra de diálisis en la piel para trasplante. Para

la medición de la Glucosa se ilumina el área de la piel con un láser, y la concentración de Glucosa es medida por la luz fluorescente.

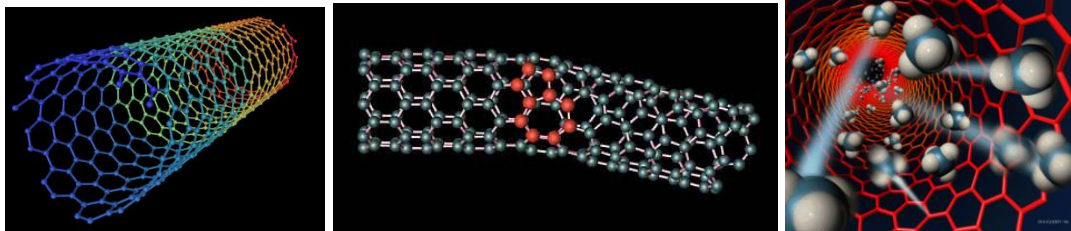


Fig. 5: Nanotubitos de aproximadamente un nanómetro de diámetro, formados por átomos de Carbono.

6. Nanotecnología en aplicaciones médicas

Un método no invasivo practicable para la medición de la Glucosa en el paciente no está disponible todavía, sin embargo continúan trabajando tantas instituciones académicas y empresas en el mismo. El escaso número de publicaciones científico-técnicas en la literatura abierta muestra que el progreso no ha sido suficiente hasta ahora.

Los sensores implantables son una forma alternativa para resolver el problema de la señal superpuesta compleja desde las capas de la piel. De verdad, un sensor de Glucosa implantable no se relaciona exactamente con el característico *no-invasivo*. Cabe señalar, que los sistemas para la monitorización continua de Glucosa en el mercado (electrodos de agujas muy finas que miden con base electroquímica) ya están minimal-invasivas, y colocar el sensor implantable es necesario a intervalos de 5 a 7 días.

La miniaturización permanente de circuitos integrados de la microelectrónica semiconductor, desde su primera introducción hace casi medio siglo, ha llevado finalmente a limitaciones nanotecnológicas severas, requiriendo nuevas aproximaciones [18].

Nanotecnología forma parte del sistema innovador de varios países, y muchos consideran su desarrollo como mecanismo para la creación de prosperidad y bienestar en un futuro no tan lejano. Como resultado de esta convicción invierten fuertemente en investigación científica y desarrollo de su infraestructura. El objetivo propio de la nanotecnología es la comprensión de propiedades novedosas de la materia a nanoescala, y su transformación de tal conocimiento en desarrollos tecnológicos [19].

La miniaturización de los tamaños característicos de elementos de construcción en general, dispositivos y componentes cualesquiera, ha sido en toda la historia de la técnica la fuerza motriz más significativa para el siempre más acelerado desarrollo de tecnologías nuevas, y como tal fue un elemento revelador del desarrollo técnico absolutamente. La nanotecnología conlleva en este contexto un cambio del paradigma. La miniaturización resulta no solamente en dispositivos y componentes más pequeños, sino en nuevas propiedades de materiales desconocido hasta ahora. Grafeno como 'material milagro' es un buen ejemplo. Aplica la causalidad entre tamaño estructural y funcionalidad con el objetivo de generar propiedades novedosas para la formación reproducible de nanoestructuras. El inicio de la nanotecnología como primera revolución del siglo 21 es resultado de avances previos no solamente en una sino en diferentes ramas del saber, de las que destacan la Electrónica, Física de Estado Sólido, la

Química y la Biología. Observando las dimensiones geométricas de los objetos en estudio sobre el eje de tiempo, son estas ramas las que al inicio del actual siglo se están uniendo en la escala de los nanómetros, borrando incluso sus fronteras. Estrategias de miniaturización han producido una microelectrónica con enormes efectos sobre la sociedad humana durante las últimas décadas. El desenvolvimiento de las promesas de la microelectrónica en la emergente sociedad del saber es por tanto una fuerza motriz considerable de la nanotecnología. Su último nivel de desarrollo será una microelectrónica a nivel molecular, que llamamos Moletrónica por su fundación en moléculas, o Nanotrónica por su escala nanométrica relacionada con las dimensiones de supramoléculas [20]. Sin embargo ha sido la microelectrónica no la única rama de empuje en el avance de la nanotecnología. Desarrollos esenciales analíticos y preparativos de la Química supramolecular y la Bioquímica tanto como la Biofísica molecular, entre otras mas, la están fundamentando.

La miniaturización permanente de circuitos integrados de la microelectrónica semiconductor, desde su primera introducción hace casi medio siglo, ha llevado finalmente a limitaciones nanotecnológicas severas [21]. Sistemas híbridos como un paso intermedio son agregados de componentes moleculares y materiales a nanoescala convencionales. No obstante será últimamente la aproximación '*bottom up*' en la composición de estructuras y sistemas electrónicos la única forma de poder cumplir con las exigencias extremas en una futura microelectrónica molecular.

La emergente nanotecnología tendrá efectos profundos sobre muchos áreas de la vida cotidiana. Tiene carácter de una revolución científico-tecnológica, que al combinarse con la biotecnología adquiere el potencial para la creación de una nueva forma de vida, la vida artificial de sistemas robóticos, es decir micromecatrónicos, dotadas con una inteligencia, que superará la de los seres humanos.

Si percibimos a este desarrollo como un proceso evolutivo normal, inevitable y de acuerdo con toda nuestra experiencia, entonces en algún tiempo del futuro no tan distante el homo nano sapiens desplazará al homo sapiens, será capaz de auto replicarse y autodestruirse por medio de esquemas de la MicroMecatrónica, y gracias a su enorme y creciente inteligencia más aún hábil de generar continuamente mejores versiones de tal criatura. En términos físicos será un sistema caótico, en donde una red muy compleja de ellos interactúa. ¿Será posible de frenar o parar este desarrollo? La respuesta es una clara negación. Todas las experiencias en la historia de la humanidad han mostrado, que un progreso científico, sea positivo o negativo en sus resultados, no ha podido ser detenido. En el futuro esto no será diferente.

Las aplicaciones de la Nanotecnología a mediano y largo plazo son infinitas. Sus productos cambiarán la vida cotidiana de la humanidad en forma absoluta. Sin embargo, existen ya en estos días y en gran número nuevos productos y técnicas, que tienen su fundamento en la dimensión '*nano*'. La nanotecnología y la MicroMecatrónica son una potente fuerza con impacto en las economías de los países, que en ella invierten. Por la multitud de posibles nuevos productos se abren más y más oportunidades para la mediana e incluso pequeña industria.

La miniaturización de procesos sensoricos en biología, química y medicina requiere el manipuleo de líquidos al nivel microscópico; Esto es la rama de la microfluídica [22]. El movimiento de líquidos es dominado por otros fenómenos que los conocidos del macromundo. Se requiere nuevos sistemas microfluídicos para poder cumplir con los requerimientos de aplicaciones específicos. Tales componentes tienen uso por ejemplo en los así llamados *Lab-on-a-chip* o Sistemas de microanálisis total, laboratorios miniaturizados en formato y tamaño de

tarjeta plástica, que encuentran aplicaciones en creciente medida en la analítica industrial y biomédica.

Referencias

- [1] Thomas A, Hasche H: *Selbstkontrolle bei Diabetes Aufgabe und Notwendigkeit*. Kirchheim-Verlag 2003, ISBN 3-87409-354-9
- [2] Thomas A, Heinemann L: Unblutiges Glukosemonitoring: Hoffnungen und Enttäuschungen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2006; 15(6): 55-66
- [3] Thomas A. *Das Diabetes-Forschungsbuch*, 2. Auflage. Kirchheim-Verlag 2006
- [4] ISO 15197:2013. Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus (ISO/DIS 15197:2013)
- [5] Mattu M, Makarawicz MR, Blank TB, Lorenz AD, Monfre L, Az C. Evaluation of a Guideless Non-Invasive Glucose Sensor. *Diabetes* 2008; 57 (Suppl. 1), A117
- [6] Jovanovich L, Ahmann A, Edelman S, Fischer J, Garg S, Monfre S, Ruchti T. Human Factors Assessment for Measuring Glucose Non-Invasively 67th ADA Scientific Session 2007 Chicago, 0033-OR, *Diabetes* 2007; 56 (Suppl. 1), A9
- [7] Combs AH, Harjunmaa HI, Kun S, Burelli RA, Keating J, Flaton K, Lock JP, Peura RA. Optical Noninvasive Glucometer achieves ISO required clinical accuracy in pilot study. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2013; 15 (Suppl. 1): A7
- [8] Lyandres O, Yuen JM, Shah NC, VanDuyne RP, Walsh JT, Glucksberg MR. Progress Toward an In Vivo Surface-Enhanced Raman Spectroscopy Glucose Sensor *Diabetes Technology and Therapeutics* 2008; 10(4): 257-265
- [9] Lipson J, Bernhardt J, Block U, Freeman WR, Hofmeister R, Hristakeva M, Lenosky T, McNamara R, Petrasek D, Veltkamp D, Waydo S: Requirements for calibration in noninvasive Glucose monitoring by Raman spectroscopy. *J Diabetes Sci Technol* 3:233-241, 2009
- [10] Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft „Diabetologische Technologie (AGDT)“ unter <http://www.diabetes-technologie.de/download/stellungnahme-c8-agdt-2012-02-17.pdf>
- [11] DeHennis AD, Tankiewicz S, Raison B, Long C, Whitehurst T, Colvin A. An integrated wireless Fluorimeter for a long term implantable, continuous Glucose monitoring system. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2013; 15 (Suppl. 1): A58
- [12] Kristensen JS: Trans-Cutaneous Fluorescence Lifetime Based Continuous Glucose Reading for Long Term Interrogation. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl. 1): A49
- [13] Nielsen JK, Christiansen JS, Kristensen JS, Toft HO, Hansen LL, Aasmul S, Gregorius K. Clinical Evaluation of a Transcutaneous Interrogated Fluorescence Lifetime-Based Microsensor for Continuous Glucose Reading. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(1):98-109
- [14] Thomas A. Nanotechnologie, Nanosensoren und ihre Anwendung bei der Glukosemessung bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Nanociencia et Moletrónica*, Vol 4 No. 2, 682-694 (2006)
- [15] Strano M. The Chemistry of Single Walled Carbon Nanotubes. Applications to nanotube separation and biomolecule detection. *Proceedings 2th Internationale Conference on Advanced Technology and Treatments for Diabetes* 2009; O-37
- [16] Radushkewitsch LK, Lukjanowitsch, VM, O struktura ughleroda, obrazujucesgosja pri termitscheskom razlozenii okisi ughlerodana zeleznom kontakte, *J. Fis. Chim.* 26, 88-95 (1952)
- [17] Iijima S, Ichihashi T, Single shell carbon nanotubes of 1 nm diameter, *Nature* 363, 603-605 (1993)
- [18] Zehe A, El crepúsculo de la nanobiotecnología, *J. Nanociencias et Moletrónica*, vol.1, 2, 86-92 (2003)

-
- [19] Gomez R, Ramírez A, Mecánica cuántica de electrons en nanomontículos y nanoarreglos semiconductores, J. Nanociencias et Moletrónica, vol.9, 1, 1655-1670 (2011)
- [20] Zehe A, La nanotecnología como fuerza económica: Aplicaciones y productos mercantiles al anho 2007, J. Nanociencias et Moletrónica, vol.5, 2, 1015-1034 (2007)
- [21] Zehe A, Thomas A, *Tecnología Epitaxial de Silicio*, ISBN 3-8311-1438-2, www.libri.de Norderstedt 2000
- [22] Ramírez A, Thomas A, Torres-Tapia E, Zehe A, Bombas a nanoescala-Dispositivos de la tecnología nanofluídica, J. Nanociencias et Moletrónica, vol.9, 1, 1655-1670 (2011),vol.12,1 2101-2112 (2014)