

**DISPOSITIVO PORTABLE Y MÉTODO PARA LA ESTIMACIÓN NO INVASIVA DEL
NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE**

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la invención aquí descrita se engloba en el área de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TICs).

10

Más concretamente el objeto de la invención tiene cabida en la ingeniería biomédica y la tecnología médica, para el desarrollo de dispositivos electrónicos portables de monitorización de variables fisiológicas de las personas y de su estado de salud, en general, y del nivel de glucosa en sangre, en particular.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En el mundo hay 425 millones de personas que tienen diabetes mellitus y se estima que esta cifra aumentará a 629 millones en 2045 como consecuencia del crecimiento y envejecimiento de la población, la creciente urbanización, la prevalencia de la obesidad, el sedentarismo y otros hábitos de vida poco saludables. Uno de cada once adultos tiene diabetes y uno de cada siete embarazos está afectado por la diabetes gestacional. Un control eficiente de la enfermedad requiere del seguimiento del nivel de glucosa en sangre. Los glucómetros, los cuales miden el nivel de glucosa a partir de muestras de sangre, son los dispositivos comúnmente empleados para la medida de la glucosa debido a su precisión. Este método resulta doloroso y molesto, especialmente en los casos en los que es necesario un seguimiento del nivel de glucosa. Para evitar este problema en los últimos años se han propuesto numerosos métodos para la medida no invasiva de la glucosa en sangre.

30

La iontoforesis inversa se basa en el flujo de una pequeña corriente eléctrica a través de la piel, entre un ánodo y un cátodo colocados en la superficie de la piel. Al aplicar un potencial eléctrico entre el ánodo y el cátodo, se provoca la migración de los iones de

sodio y cloruro por debajo de la piel hacia el cátodo y el ánodo respectivamente. Las moléculas no cargadas, como la glucosa, son llevadas junto con los iones a lo largo del flujo convectivo. Este flujo hace que la glucosa intersticial sea transportada a través de la piel, quedando así recogida en el cátodo, donde es medida por un sensor tradicional. El principal inconveniente de esta técnica es que son necesarios grandes tiempos de exposición al potencial eléctrico que a menudo tienden a causar irritación en la piel. Dos ejemplos de patentes basadas en esta técnica son US6885882 y WO2008/120936.

La espectroscopía de impedancia está basada en la inyección de corriente en múltiples frecuencias y en la medida de la tensión producida en la región corporal de medida. La medida de la glucosa se realiza de forma indirecta a partir del análisis de su influencia sobre el espectro de impedancias. Algunos ejemplos de patentes basadas en esta técnica son ES2445700, ES2582185, WO2007/053963, US2005/0192488, US2016/0007891 y US2015/0164387.

La tomografía de coherencia óptica es una prueba de imagen no invasiva basada en interferometría de luz de baja coherencia. El patrón de interferencia obtenido contiene información sobre las características ópticas de la muestra y más concretamente de los cambios en el índice de refracción que puede ser empleado en la estimación del nivel de glucosa. La principal desventaja de este método es su complejidad y la necesidad de dispositivos de alto coste y tamaño. Además, es sensible al movimiento del dispositivo, la heterogeneidad del tejido y las interferencias con otros analitos. Las patentes US2007/0027372 y US2016/0058347 hacen uso de este método.

La polarimetría es una técnica que se basa en la medida de la rotación óptica producida sobre un haz de luz polarizada al pasar por una sustancia ópticamente activa. Debido a que el alto coeficiente de dispersión de la piel produce la despolarización del haz, la mayoría de los investigadores centran su atención en el humor acuoso del ojo. Algunas limitaciones de este método son los errores debido al movimiento de los ojos, las normas de seguridad en la exposición a la luz para que no se produzcan daños y la incomodidad al realizar las medidas en el ojo. La polarimetría es empleada en las patentes ES2313140, US4014321, EP0534166, US6704588 y US6442410.

La espectroscopia infrarroja térmica mide la radiación térmica emitida por el cuerpo humano como resultado de los cambios de concentración de glucosa. Este método tiene numerosas fuentes de error, como el movimiento del dispositivo de medición, la temperatura ambiente y la variación de la temperatura corporal y del propio tejido.

5 US2005/0043630 es un ejemplo de patente basado en este método.

La espectroscopia Raman se basa en el uso de una luz láser que induce la rotación y la oscilación de las moléculas en una disolución. La consecuente emisión de la luz dispersada está influenciada por esta vibración de las moléculas, que depende de la

10 concentración de los solutos en la disolución. Su principal desventaja es que el tejido biológico puede ser dañado debido al potente láser del sistema Raman. Esta técnica es empleada en ES2093243, ES2206610, ES2314906, US5448992, US8355767 y US2016/0100777.

15 La espectroscopia fotoacústica se basa en el uso de una luz láser para excitar un fluido y generar consecuentemente una respuesta acústica. La señal fotoacústica depende del calor específico del tejido, el cual a su vez depende de la concentración de glucosa. La principal limitación de esta técnica es su sensibilidad a interferencias químicas (otros compuestos biológicos) y físicas (cambios de temperatura y presión). EP1346684 hace

20 uso de este método.

La espectroscopia infrarroja se fundamenta en la absorción de la radiación infrarroja por las moléculas en vibración. Una molécula absorberá energía de un haz de luz si su frecuencia de vibración coincide con la longitud de onda de la luz. De este modo, la

25 concentración de glucosa puede estimarse según la variación de la intensidad de la luz que atraviese un tejido. Como ventajas fundamentales, se puede destacar que es una tecnología completamente no invasiva, el montaje de los sistemas es sencillo y el coste es relativamente bajo. La espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) se extiende de los 700 nm a los 2500 nm y la espectroscopía de infrarrojo medio (MIR) se extiende desde

30 los 2500 nm a los 10 μ m. Dado que la presente invención está basada en la técnica de espectroscopia infrarroja, se realiza a continuación una revisión del estado del arte sobre la aplicación de esta técnica para la estimación de la concentración de glucosa y otros analitos.

Muchos documentos que incluyen el uso de la técnica de espectroscopía infrarroja no profundizan en el modo en el que esta técnica es implementada, como es el caso de CN204318765, y se descartan de la revisión del estado del arte por este motivo.

5

La patente CN104970802 utiliza la espectroscopia de infrarrojo cercano en el rango de espectro comprendido entre 1500 nm a 3000 nm, pero no indica cómo obtener los valores de glucosa. El dispositivo está integrado en un reloj de pulsera que incluye un microprocesador y un módulo de transmisión Bluetooth. Además, incluye un sensor de gravedad para la estimación de los pasos al caminar y un sensor de la temperatura de la piel.

10

La patente CN105232055 emplea una fuente de luz infrarroja de 1610 nm sobre el lóbulo de la oreja. El dispositivo se basa en una medida de espectroscopía óptica de dos trayectorias: una para un haz de luz que sirve de referencia, y otra trayectoria afectada por la reflexión en la zona corporal de medida.

15

En el documento US2009/004682 se describe un procedimiento para la estimación de la glucosa en muestras de sangre líquida. Utilizan un método basado en el espectro de absorción de la luz infrarroja en el rango de longitud de onda de 9615 a 9804 nm. Para la estimación de la glucosa emplea la integración de la intensidad de absorción, y la integración de la derivada segunda de la intensidad de absorción, aunque no menciona el modo de obtener el espectro de absorción. La patente ES2101728 también emplea la derivada segunda de la intensidad de absorción, aunque en el rango comprendido entre 1100 y 1900 nm. Este documento muestra un procedimiento para la estimación del espectro de absorción.

20

25

En US2008/171925 se utilizan de forma simultánea múltiples longitudes de onda obtenidas a partir de diferentes fuentes, midiendo el desfase entre la señal incidente y la señal reflejada para proporcionar una estimación del nivel de glucosa. La patente ES2133643 emplea también dos longitudes de onda en la estimación de la glucosa. El dispositivo de la patente US2017/105663 realiza dos medidas de espectroscopía en la región del infrarrojo cercano y ajusta los datos usando una función de convolución y una

30

simulación del Monte Carlo.

El aparato descrito en EP0869348 irradia la zona de medida en tres longitudes de onda: una primera longitud relacionada con el pico de absorción del grupo OH de la molécula de glucosa (típicamente de 1550 nm a 1650 nm), una segunda longitud de onda relacionada con un pico de absorción del grupo NH (típicamente de 1480 nm a 1550) y una tercera longitud de onda relacionada con el pico de absorción del grupo CH (típicamente de 1650 nm a 1880 nm). Estima el nivel de glucosa a partir de la radiación recibida mediante un análisis multivariable.

Según el procedimiento mostrado en EP0807812, un haz de luz de baja coherencia es irradiado al globo ocular. El haz que se refleja desde diferentes profundidades del globo ocular interfiere con otro haz de luz de referencia reflejado desde un espejo capaz de moverse. El método empleado permite separar la luz procedente de la interfaz entre la córnea y la cámara acuosa anterior (humor acuoso), de la luz procedente de la interfaz entre la cámara acuosa anterior y la lente del cristalino. Se calcula la absorbancia óptica del humor acuoso a partir de las intensidades captadas de los dos haces de luz. El proceso se repite en diferentes longitudes de onda para obtener la concentración de glucosa en el humor acuoso.

Las patentes US2005/0107676 y WO2006/047273 utilizan una fuente de luz infrarroja de banda ancha y diferentes filtros ópticos para estimar el espectro de absorción de la luz infrarroja entre 1100 y 1900 nm. Para evitar la influencia de la temperatura incluyen un sistema de control activo de la temperatura en la zona del sensor. De características similares son las patentes US2005/020892 y US7299080, pero en el rango comprendido entre 1150 a 1850 nm. Además, emplean diferentes fibras ópticas para el acceso a diferentes zonas de detección. El uso de múltiples sondas minimiza la interferencia en el espectro de muestra debido a errores de ubicación.

CN102198004 utiliza una bombilla halógena como fuente infrarroja y un procesador digital de señales (DSP) para la estimación de la glucosa. Dicha fuente de luz emite un rango de longitudes de onda desde 600 a 2500 nm, cubriendo la banda de longitudes de onda de absorción de glucosa y agua. Utiliza el espectro y una red neuronal para estimar

el nivel de glucosa.

En las patentes GB2531956 y WO2015/097190 se realiza la descripción de un aparato para caracterizar un analito, que puede ser glucosa, en una capa superficial de la piel. Un reflector implantado debajo de la capa superficial de la piel recibe la radiación incidente que ha pasado a través de la zona corporal de medida y la refleja a través de ella hasta un sensor ubicado fuera del cuerpo. Utiliza también el método de análisis mediante espectroscopía Raman. Además, para promover el crecimiento capilar en la zona de medida, se indica la posibilidad de aplicar factores de crecimiento.

10

La invención CN103344597 describe un método para la estimación de la concentración de azúcar y sal en las raíces de loto. Emplea la técnica de espectroscopía de infrarrojo medio y un modelo que se calibra por el método de mínimos cuadrados a partir de medidas realizadas en un conjunto de muestras con concentraciones del 5%, 10%, 15%, 20% de sal y azúcar. En la patente WO2012/048897 se muestra un método para clasificar semillas de remolacha azucarera mediante el espectro de absorción de las muestras en la región del infrarrojo.

15

En la patente ES2102259 se describe un procedimiento para la determinación analítica de la concentración de glucosa en una matriz biológica, realizada en base al cálculo del tiempo de propagación de la luz dentro de la matriz biológica bajo estudio. El método descrito en US2011/0184260 hace incidir sobre la muestra dos fuentes de luz con diferente polarización, estimando la glucosa a partir de la comparativa de la luz captada en cada polarización. En cambio, ES2086969 caracteriza la concentración del nivel de glucosa en una matriz biológica a partir de la luz recibida en dos detectores situados a diferente distancia respecto al emisor.

20

25

La patente GB2482378 describe un dispositivo óptico y un método para la determinación no invasiva de una concentración de analito en una muestra de tejido. El dispositivo tiene dos interfaces ópticas sobre las que se refleja la luz incidente, estando situada la segunda de ellas sobre la muestra. Las interfaces están dispuestas para generar un patrón de interferencia como consecuencia de la diferencia de fase entre la luz reflejada desde la primera interfaz con la luz reflejada desde la segunda interfaz. US6043492 hace

30

uso de dos interferómetros de Fabry-Perot para obtener el espectro de absorción de la glucosa en la región del infrarrojo cercano.

5 El método descrito en la patente US8629399 permite analizar la evolución de un proceso biológico como puede ser una fermentación. Según este procedimiento, el espectro de absorción inicial en la región del infrarrojo medio es combinado con un patrón de referencia, lo que permite predecir el espectro esperado cuando el proceso biológico haya concluido. La evolución del proceso es analizada mediante la comparativa del espectro actual respecto al esperado.

10

WO2001/007894 protege un procedimiento para determinar la concentración de un analito (albúmina, colesterol, glucosa, proteína total, triglicéridos y urea) en un fluido biológico que comprende las siguientes etapas: secar una muestra del fluido sobre una placa de vidrio para producir una película sobre la placa; dirigir un haz infrarrojo a través de la placa y la película en una longitud de onda del infrarrojo entre 2500 a 5000 nm; y
15 analizar el espectro así adquirido para determinar la concentración del analito en la película.

Dentro del análisis mediante espectroscopía de infrarrojo, se denomina espectroscopía de absorción a una técnica analítica empleada para determinar la concentración de una o más sustancias en una muestra. La espectroscopía de absorción se realiza mediante un dispositivo llamado espectrofotómetro que en su forma más básica está formado por una fuente de luz, un portamuestras y un detector. Los documentos WO2003076883 y US7133710 están basados en espectrofotómetros que miden diferentes longitudes de onda comprendidas en el rango de 1180 a 2320 nm. La luz producida desde la fuente (luz incidente) pasa a través de la muestra hasta un detector que mide la cantidad de luz transmitida. Para una muestra no dispersiva, la absorbancia de la muestra es proporcional al logaritmo de la cantidad de luz incidente que ilumina una muestra dividida por la cantidad de luz transmitida a través de la muestra. La luz incidente se obtiene
20 midiendo la cantidad de luz que llega al detector sin la muestra. Sin embargo, es común que para que la luz sea transmita a través de la muestra, la intensidad de la luz incidente debe ser significativamente mayor que la cantidad de luz requerida para saturar el detector.

25

30

Un método para compensar la saturación del detector es usar un tiempo de integración (tiempo que el detector permanece expuesto a la luz antes de la medida) más pequeño para la medida de la referencia. Sin embargo, el uso de diferentes tiempos de integración para las medidas de la muestra y la referencia pueden conducir a un error en las determinaciones de analitos.

Otro método para compensar la saturación del detector es atenuar el haz de referencia con un filtro fotométrico, el cual permite reducir la intensidad de la luz incidente que llega al detector. La patente WO2001/015596 describe un filtro artificial realizado en politetrafluoroetileno (PTFE) y fibra de vidrio que imita el espectro de absorbancia de una parte del cuerpo e incluye las componentes espectrales de la sangre. Otras patentes similares son US6015610 y US5596450. Sin embargo, cualquier variación en el filtro como consecuencia de las fluctuaciones de temperatura, pueden afectar a la precisión en las estimaciones. La patente US2003/0174321 describe un filtro artificial para longitudes de onda comprendidas entre 600 nm y 1650 nm robusto ante variaciones de la temperatura.

Otro método comúnmente empleado es la espectroscopía infrarroja de reflexión total atenuada (ATR, del inglés attenuated total reflection). En este método se hace incidir un haz de luz sobre un cristal. El tamaño y forma del cristal favorecen una serie de reflexiones internas antes de que el haz pueda salir del cristal con la información. La superficie superior del cristal se sitúa sobre la superficie de la muestra, que puede ser la piel. Cuando el haz infrarrojo incide sobre la superficie superior del cristal en un ángulo que excede un ángulo crítico, el haz se refleja completamente dentro del cristal. Cada reflejo contra la superficie superior proporciona un poco más de información sobre la composición de la muestra.

El haz reflejado incluye una onda evanescente que penetra una corta distancia en la muestra en un amplio rango de longitudes de onda. En aquellas regiones del espectro infrarrojo en las que la muestra absorbe radiación, una parte de la luz no regresa de nuevo al cristal. La cantidad de luz absorbida proporciona la información necesaria para la cuantificación del nivel de glucosa.

Las patentes WO2001/079818, WO2000/021437, EP1137364, US2005/0137469, US2004/225206, US2003/176775, US2005/0171413 y US6362144 están basadas en el método ATR. En estos documentos la determinación del nivel de glucosa se realiza a
5 partir del análisis comparativo en dos regiones específicas del espectro infrarrojo, una de ellas empleada como referencia con una longitud de onda situada entre 8250 y 8750 nm, y la otra empleada como medida con una longitud de onda entre 9500 y 10000 nm. JP2001174405 es una invención similar a las anteriores, pero emplea una única longitud de onda generada por un láser y un prisma de reflexión total como cristal. Otro ejemplo
10 es JPH11188009, donde se utiliza un prisma ATR o una fibra óptica.

La patente WO2006/079797 describe un aparato para medir un analito como la glucosa mediante una cinta calentada eléctricamente como fuente de luz infrarroja, una guía de ondas ATR, colimadores de guía de ondas y detectores luz. El colimador y el detector
15 están situados respecto a la guía de onda con un ángulo ajustable. Se obtiene el valor de la glucosa aplicando un algoritmo predictivo a medidas tomadas en diferentes intervalos de tiempo. El efecto de la temperatura se compensa con la medida de un sensor de temperatura y la presión es controlada por un sensor de presión. La patente WO2016/086448 también incluye como elemento innovador un sensor de presión para
20 normalizar las estimaciones de glucosa.

El documento JP2010217097 describe un espectrómetro que incluye una fuente de luz en la región del infrarrojo medio, una unidad ATR, y un conjunto de filtros paso de banda ópticos para detectar las diferentes longitudes de onda. Cada uno de los filtros es
25 activado mediante el giro de un prisma accionado por un motor.

Las patentes CN103919560 y CN103919561 también están basadas en la técnica ATR, pero en este caso el elemento de reflexión es el extremo de una fibra óptica, la cual está implantada bajo la piel. La sensibilidad de la medida es reforzada mediante
30 nanopartículas de metal situadas en el extremo de la fibra óptica. Otros documentos basados en ATR son JPH0856565, que emplea diferentes longitudes de onda comprendidas entre 8333 y 11111 nm para estimar el grado de fermentación en un fluido; US2003/031597 y US7438855B2, que utilizan un prisma ATR y una curva de calibración

personalizada para estimar la concentración de glucosa; o US2004/0097796.

5 CN101947115 describe un sistema implantable para la medida de la concentración de glucosa en sangre humana basado en ATR sobre fibra óptica. En este caso la luz es dividida en dos trayectorias ópticas diferentes: en una trayectoria la luz es acoplada a la fibra óptica mediante un sensor de ATR, en la otra trayectoria la luz recibida es empleada directamente como señal de referencia.

10 La patente WO2002/082990 emplea la técnica de espectroscopia infrarroja basada en la transformada de Fourier. En lugar de proyectar un haz de luz monocromático en la muestra, esta técnica genera un haz de luz que contiene múltiples longitudes de onda a la vez y mide la cantidad que absorbe la muestra. El proceso se repite en numerosas ocasiones, modificando el haz para que contenga combinaciones diferentes de longitudes de onda. Finalmente, una computadora infiere la absorción en cada longitud
15 de onda a partir de todas las medidas. Otros documentos que emplean la técnica de espectroscopia infrarroja mediante la Transformada de Fourier son JP2008/256398, que incorpora un procedimiento para la eliminación del ruido generado por el agua; KR2015/0122381, aplicada a la estimación de galactosa y galactosa anhidra en medios líquidos; US6865408, que integra un accesorio de reflectancia difusa que crea un
20 interferograma, a partir del cual, un sistema de computación estima el nivel de glucosa; WO2013/135249, que emplea como base un espectrómetro de infrarrojo comercial basado en la Transformada de Fourier (Shimadzu IRPrestige - 21/8400S, Japón) y un prisma de cristal ATR montado en un accesorio de PIKE Technologies (ATR-8200 HA), o CN1194133, donde se utiliza otro espectrómetro comercial (Nicolet Magna-IR 750 Series
25 II).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 La presente invención se refiere a un dispositivo y el método empleado por dicho dispositivo para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre. El dispositivo está formado preferentemente por dos dispositivos: la unidad de medida y la unidad de monitorización personal, comunicados entre sí de forma inalámbrica.

La unidad de medida es un dispositivo portable que se sitúa sobre la piel de una zona del cuerpo humano irrigada por un lecho vascular, y que emite luz en dos longitudes de onda diferentes, una de ellas correspondiente a un máximo de absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa dentro del rango del infrarrojo cercano. La unidad de medida también capta la luz que atraviesa la zona de medida, y la unidad de monitorización personal estima el nivel de glucosa en sangre en base a esta información, mostrando el resultado de la estimación al usuario.

Respecto a los dispositivos comunes de estimación del nivel de glucosa, los glucómetros, la principal ventaja es un uso inocuo e indoloro que evita cualquier tipo de incomodidad o molestia al usuario. Además, las medidas pueden ser repetidas las veces que se desee. Otra ventaja del dispositivo propuesto es su bajo coste, ya que emplea componentes electrónicos de uso común y no necesita de tiras reactivas que encarecerían el coste continuado del dispositivo. Respecto a los sistemas clínicos comerciales para la monitorización automática/semi-automática de la glucosa en el líquido intersticial, sus principales ventajas son también su bajo coste (no necesita de complementos que encarecen el coste continuado), inocuidad (no precisa de la inserción de elementos bajo la piel que pueden producir irritaciones, además del peligro de infecciones que esto supone) y su precisión, ya que analiza la componente de glucosa en sangre en sí y no la del líquido intersticial, lo que puede inducir a errores.

Además, el dispositivo presenta otras características innovadoras y ventajas técnicas:

- El principio de medida está basado en efectos fotoeléctricos, de modo que las medidas son inocuas y pueden repetirse las veces que se desee sin molestias al usuario.
- Se trata de un sistema portable capaz de comunicarse con el exterior mediante comunicaciones inalámbricas bidireccionales, para la integración de las medidas en un sistema de e-Salud en el sentido ascendente, y la configuración y personalización remota del dispositivo en el sentido descendente.

El dispositivo objeto de la invención está basado en la técnica de espectroscopía infrarroja. Frente a otras propuestas basadas en esta técnica, el dispositivo y el método descritos en la presente invención presentan una serie de novedades e innovaciones: 1)

Una normalización absoluta consistente en un análisis comparativo respecto a una segunda longitud de onda no afectada por la presencia de moléculas de glucosa. 2) Acceso a la componente arterial de la sangre identificando las componentes pulsantes en las señales captadas. 3) Una normalización relativa ante fluctuaciones en el nivel de luz, movimientos, y otros condicionantes, consistente en un análisis comparativo respecto de los niveles de continua en las señales captadas. 4) Personalización del modelo de estimación de glucosa dependiendo de las características particulares de la persona y el contexto en el que se realiza la medida. Las novedades del objeto de la invención quedan representadas en el juego de reivindicaciones que acompañan a esta descripción.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Muestra un diagrama de la arquitectura básica del dispositivo objeto de la patente y los dispositivos que lo componen.

Figura 2.- Muestra un diagrama de la arquitectura básica de la unidad de medida.

Figura 3.- Muestra un diagrama de la arquitectura básica del módulo de medición.

Figura 4.- Muestra un diagrama de la arquitectura básica de la unidad de monitorización personal.

Figura 5.- Muestra un diagrama del dispositivo monolítico que aúna la unidad de medida y la unidad de monitorización personal.

Figura 6.- Ilustra el método de estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

- En una posible realización de un primer aspecto de la invención aquí propuesta mostrada en la figura 1 se tiene un dispositivo (1) para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre, que en una realización preferente comprende un dispositivo formado por dos unidades: una unidad de medida (2) y una unidad de monitorización personal (3). El dispositivo (1) es capaz de comunicar de forma inalámbrica y bidireccional con un proveedor externo de servicios (21).
- La unidad de medida (2) es un dispositivo portable que se sitúa sobre la piel de una zona del cuerpo humano irrigada por un lecho vascular, y que emite luz en dos longitudes de onda diferentes, una de ellas correspondiente a un máximo de absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa dentro del rango del infrarrojo cercano. La unidad de medida (2) capta la luz que atraviesa la zona de medida, y en conjunción con la unidad de monitorización personal (3), realiza una estimación del nivel de glucosa en sangre mediante un modelo computacional basado en los siguientes condicionantes: 1) aislar la influencia de la glucosa a partir de la relación existente en la cantidad de luz recibida en cada una de las longitudes de onda; 2) normalizar la estimación respecto a la influencia de la luz ambiente y respecto a propiedades estacionarias de la medida como el nivel de luz emitido, las propiedades de los tejidos, la disposición y características de los emisores de luz y el fotodetector, o la influencia de la zona de medida, así como de los artefactos de movimiento y otras fuentes de ruido de baja frecuencia; 3) aislar la influencia de la sangre arterial considerando la componente pulsante de las señales recibidas. En la realización preferente la unidad de medida (2) comprende los siguientes módulos, referidos a la figura 2:
- a) un módulo de medición (4), que incorpora los componentes para la medida no invasiva del nivel de glucosa;
 - b) un primer módulo de computación (5), encargado de la activación de algunos componentes del módulo de medición (4) y de una primera parte del procesado asociado a la estimación del nivel de glucosa a partir de los datos proporcionados por

- el módulo de medición (4);
- c) un primer módulo de comunicaciones (6), que se ocupa de la recepción de comandos de configuración y el envío de datos asociados al primer módulo de computación (5);
- 5 d) un primer módulo de almacenamiento de datos (7), para el almacenamiento temporal de la información en caso de fallo en las comunicaciones, o para el registro persistente de la información de la unidad de medida (2);
- e) un botón pulsador (8), para la activación de la unidad de medida (2);
- 10 A su vez, el módulo de medición (4) comprende los siguientes componentes, referidos a la figura 3:
- a) Un primer emisor de luz E1 (9), activable desde el primer módulo de computación (5), con una longitud de onda correspondiente a un máximo de
- 15 absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa dentro del rango del infrarrojo cercano, el cual incide sobre la piel de una zona del cuerpo humano (10) irrigada por un lecho vascular. En una realización de la invención se utiliza la longitud de onda correspondiente a 950 nm, aunque otras longitudes de onda son posibles.
- b) Un segundo emisor de luz E2 (11), también activable desde el primer módulo
- 20 de computación (5) y con una longitud de onda correspondiente a un mínimo de absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa, situado de forma próxima al primer emisor E1 (9), y que incide sobre la misma zona de la piel (10). En una realización de la invención se utiliza la longitud de onda correspondiente a 660 nm, aunque otras longitudes de onda son posibles.
- 25 c) Un fotodetector (12) sensible a la longitud de onda de los primer y segundo emisores (9, 11), que genera una señal de corriente eléctrica S1 cuya amplitud depende de la intensidad de luz recibida en el espectro de sensibilidad del fotodetector (12). En una realización preferente el espectro de sensibilidad del fotodetector integra las longitudes de onda correspondientes a 660 nm y 950 nm.
- 30 d) Cuando la señal S1 es muy débil, una primera etapa de amplificación (13) genera la señal de voltaje eléctrico S2 amplificada a partir de la señal S1.
- e) Una primera etapa de filtrado (14) que abstrae las componentes de la señal S2 que varían como consecuencia del flujo arterial de sangre en el lecho vascular,

generando la señal S3. En una realización preferente, esta etapa es realizada mediante un filtro paso de alta con una frecuencia de corte que deja pasar las componentes pulsantes relacionadas con la actividad cardiaca.

5 f) Cuando la señal S3 es muy débil, una segunda etapa de amplificación (15) que genera la señal S4 amplificada a partir de la señal S3.

g) Una segunda etapa de filtrado (16) que abstrae las componentes de la señal S2 relacionadas con propiedades estacionarias en la medida (nivel de luz emitido, propiedades estacionarias de los tejidos, disposición y características de los emisores de luz y el fotodetector (12), o la influencia de la zona de medida (10)), que pueden
10 variar de una medida a otra, así como posibles artefactos de movimiento y otras fuentes de error de baja frecuencia, generando la señal S5. En una realización preferente, esta etapa es realizada mediante un filtro paso de baja con una frecuencia de corte que no deja pasar las componentes pulsantes relacionadas con la actividad cardiaca.

15 La información generada por la unidad de medida (2) es transmitida de forma inalámbrica al dispositivo de monitorización personal (3), con el cual mantiene un enlace de comunicaciones bidireccional. El instante de inicio de la medida puede ser activado de forma local mediante un botón pulsador (8) en la unidad de medida (2) o
20 puede ser activado de forma remota mediante el envío de un comando desde la unidad de monitorización personal (3). También mediante otro comando podrían configurarse de forma previa los instantes temporales en los cuales las estimaciones automáticas de glucosa serían realizadas.

25 En la unidad de monitorización personal (3), con mayores capacidades, tanto hardware como software, que la unidad de medida (2), se desarrolla la parte de procesado de mayor carga computacional asociado al método de estimación del nivel de glucosa. La distribución multinivel del procesado favorece el ahorro de energía y reduce la carga computacional. La unidad de monitorización personal (3) puede
30 también encargarse del procesado y la gestión de la información procedente de otros sensores portables conectados a él, los cuales pueden estar relacionados con otras variables fisiológicas (ritmo respiratorio, frecuencia cardiaca, ECG, variabilidad de la frecuencia cardiaca, temperatura corporal, actividad física, caídas, composición

corporal, impedancia de la piel y pulsioximetría, etc.). En la realización preferente la unidad de monitorización personal (3) comprende los siguientes módulos, referidos a la figura 4:

- 5 a) Un segundo módulo de comunicaciones (17) destinado a establecer comunicaciones inalámbricas bidireccionales con al menos la unidad de medida (2).
- b) Un segundo módulo de computación (18) encargado de la segunda parte del procesado asociado a la estimación del nivel de glucosa. En él también se ejecutan algoritmos para la detección de situaciones de alarma o que deban considerarse en
10 atención.
- c) Un módulo de interfaz (19) para mostrar la información de la unidad de medida (2) y los resultados del segundo módulo de computación (18), y permitirle al usuario interactuar de un modo adaptado: táctil (19.a), visual (19.b), auditivo (19.c), o controlado por la voz (19.d), etc. Si se detecta un evento de alarma, la interfaz (19)
15 incluye medios de aviso adaptados (luminosos, acústicos, vibraciones, etc.). El usuario podría entonces desactivar o silenciar la alarma mientras gestiona y revisa la información proporcionada. La interfaz (19) puede ser utilizada por dos tipos de usuario: el usuario monitorizado, como podría ocurrir en un entorno doméstico, o el usuario profesional, como podría ocurrir en un entorno clínico.
- 20 d) Un tercer módulo de comunicaciones (20) destinado a establecer comunicaciones inalámbricas bidireccionales con un proveedor externo de servicios (21).
- e) Un segundo módulo de almacenamiento de datos (22) que se ocupa del almacenamiento temporal de la información de la unidad de monitorización personal
25 (3) en caso de fallo en las comunicaciones, o para el registro persistente de dicha información, lo que permite su acceso futuro sin necesidad de una conexión remota con una base de datos externa.

En una realización preferente de la invención la unidad de monitorización personal (3)
30 es portable, aunque en otras posibles realizaciones también puede ser de instalación fija. Dicho dispositivo puede ser implementado de forma física mediante un teléfono inteligente o una tableta.

La unidad de medida (2) y la unidad de monitorización personal (3) mantienen un sistema de temporización en tiempo real para gestionar los instantes de medida y los periodos de tiempo de las operaciones. Este sistema de temporización también se encarga de la asignación a cada estimación del instante temporal en el que éstas son realizadas. La unidad de monitorización personal (3) se encarga de coordinar la realización de las estimaciones de glucosa de acuerdo con un plan preestablecido, el cual puede ser configurado por un usuario experto de forma local a través de la interfaz (19) del dispositivo o de forma remota a través de servicios telemáticos del sistema de e-Salud. Dichas estimaciones serán activadas en la unidad de medida (2) mediante el envío de un comando. Se establece un procedimiento jerárquico de la unidad de monitorización personal (3) a la unidad de medida (2) basado en el envío de comandos para la sincronización de los sistemas de temporización. Los diferentes usuarios, tanto expertos como usuarios monitorizados, también pueden activar la realización instantánea de una estimación. Esta activación instantánea puede ser realizada desde el botón pulsador (8) de la unidad de medida (2) o desde la interfaz (19) de la unidad de monitorización personal (3).

La unidad de monitorización personal (3) puede gestionar la información de un modo autónomo, incluida la gestión de alarmas, estableciendo comunicaciones de un modo transparente al usuario con la unidad de medida (2) y con un proveedor externo de servicios (21) para integrar la información y las alarmas en un sistema de e-Salud.

La modularidad estructural y funcional del dispositivo para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre permite dos configuraciones posibles: una distribuida (1), en la que la unidad de medida (2) está separada físicamente de la unidad de monitorización personal (3), y otra monolítica, mostrada en la figura 5, en la que la unidad de medida (2) está integrada junto a la unidad de monitorización personal (3) en un dispositivo (23) único. En este segundo caso, las comunicaciones entre ambas unidades se pueden realizar de forma directa o cableada (no inalámbrica). Además, la unidad de medida (2) y la unidad de monitorización personal (3) pueden compartir componentes físicos en la configuración monolítica (dispositivo (23)), como puede ser un único módulo de computación.

En una realización preferente de la invención, el primer y segundo emisores de luz E1 y E2 (9, 11) están dispuestos de forma tal que los haces de luz atraviesan una zona corporal (10) relativamente traslúcida (un dedo de la mano, por ejemplo), y son captados por un fotodetector (12) situado al lado opuesto de la zona corporal. Esta primera realización está enfocada para la incorporación de la unidad de medida (2) en una carcasa opaca al espectro de luz en el que el fotodetector (12) es sensible, la cual está configurada para mantener una presión constante sobre la zona de medida (10).

En otra realización, y como también muestra la figura 1, la unidad de medida (2) incorpora un módulo de temperatura (24), el cual se encarga de medir la temperatura de la zona de medida (10), de modo que el modelo de estimación de la glucosa incorpora este dato para ajustar los coeficientes en función de la temperatura.

Además de los componentes y elementos que conforman el dispositivo objeto de la patente (1), éste se caracteriza además por el método empleado para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre, el cual es realizado de forma distribuida en dos niveles: un primer nivel de procesamiento en la unidad de medida (2), y un segundo nivel de procesamiento en la unidad de monitorización personal (3). Se establece así una metodología y arquitectura distribuida de procesamiento, lo cual resulta ventajoso a nivel de computación y de ahorro de energía. A nivel de computación, porque dicha estructura multinivel permite compensar la carga de procesamiento entre los dos dispositivos para evitar la sobrecarga computacional. A nivel de energía, porque el mayor consumo de energía en dispositivos portátiles está relacionado con el envío de datos de forma inalámbrica. Como el procesamiento multinivel reduce y abstrae la información inalámbrica a transmitir, se favorece de este modo el ahorro de energía.

Dicho método comprende las siguientes operaciones, referidas a la figura 6:

- a) Durante un periodo de tiempo preconfigurado P1 (25) en el que el primer y segundo emisores de luz E1 y E2 (9, 11) se encuentran desactivados, se realiza la estimación (28) del parámetro D1 como el valor medio de la señal S5.
- b) Durante un segundo periodo de tiempo preconfigurado P2 (26) en el que el primer emisor E1 (9) se encuentra activado, y el segundo emisor E2 (11) se encuentra

desactivado, se realiza la estimación (29) del parámetro D2 como el valor medio de la señal S5.

5 c) Durante ese mismo periodo de tiempo P2 (26), se realiza la estimación (30) del parámetro D3 como el valor medio de las diferencias entre máximos y mínimos sucesivos identificados en la señal pulsante S4 relacionados con la actividad cardiaca.

d) Durante un tercer periodo de tiempo preconfigurado P3 (27) en el que el segundo emisor E2 (11) se encuentra activado, y el primer emisor E1 (9) se encuentra desactivado, se realiza la estimación (31) del parámetro D4 como el valor medio de la señal S5.

10 e) Durante ese mismo periodo de tiempo P3 (27), se realiza la estimación (32) del parámetro D5 como el valor medio de las diferencias entre máximos y mínimos sucesivos identificados en la señal pulsante S4 relacionados con la actividad cardiaca.

f) Estimación (33) del nivel de glucosa en sangre a partir de un modelo que depende de los parámetros D1, D2, D3, D4 y D5. El modelo aísla la influencia de la glucosa ponderando la dependencia respecto a los parámetros según dos condiciones: con las moléculas de glucosa sometidas a una luz asociada a un máximo de absorbancia en los parámetros D2 y D3, o sometidas a una luz asociada a un mínimo de absorbancia en los parámetros D4 y D5. La influencia de la luz ambiente en la medida del fotodetector (12) es ponderada en la dependencia respecto al parámetro D1. La influencia de las componentes de señal relacionadas con propiedades estacionarias en la medida (nivel de luz emitido, propiedades estacionarias de los tejidos, disposición y características de los emisores de luz y el fotodetector (12), o la influencia de la zona de medida (10)), así como posibles artefactos de movimiento y otras fuentes de error que generen señales de baja frecuencia, es ponderada en la dependencia respecto a los parámetros D2 y D4. El modelo aísla la influencia de la sangre arterial en la estimación, y elimina la influencia de otros tejidos, ponderando la dependencia respecto a los parámetros D3 y D5.

30 La dependencia del modelo de estimación del nivel de glucosa respecto a los parámetros D1, D2, D3, D4 y D5 se realiza en base a unos coeficientes que pueden ser configurados de forma remota mediante el envío de comandos. El valor de los coeficientes es fijado mediante un método cuantitativo (métodos de los mínimos cuadrados, algoritmos genéticos, inteligencia de enjambres o redes neuronales), que

- minimiza el error cuadrático medio de las estimaciones en un estudio de referencia, el cual es empleado como método de calibración. Existen tres posibles modelos de estimación del nivel de glucosa en función de los coeficientes: 1) un modelo generalizado, en el que el valor de los coeficientes está adaptado para el uso del modelo en múltiples usuarios; 2) un modelo personalizado, en el que el valor de los coeficientes está ajustado para optimizar las estimaciones de la glucosa en un determinado usuario; 3) un modelo generalizado y personalizable, en el que se incluye la dependencia con otros parámetros relacionados con las características particulares del usuario, como la edad, el sexo, el tipo de diabetes o el contexto de la medida.
- También es posible seleccionar el método de representación de la estimación del nivel de glucosa en la interfaz de usuario (19): texto, gráfico, auditivo, etc. o una selección múltiple de ellos. Además, la presente propuesta añade la posibilidad de seleccionar el método de clasificación del usuario, en función de los resultados de la estimación. El método de clasificación seleccionado establecerá unos umbrales en función del nivel de glucosa en sangre, que permitirán clasificar al usuario en diferentes niveles, por ejemplo: muy alto, alto, normal, bajo o muy bajo. Los umbrales, niveles y el resultado de la clasificación serán mostrados de forma afin al método de representación seleccionado para la estimación (texto, gráfico, auditivo, etc. o una selección múltiple de ellos). El método de clasificación asume conocimiento clínico previo y estándares de clasificación para proporcionar información directa del estado del usuario y así facilitar su evaluación y diagnóstico.
- Se considera además la posibilidad de realizar un seguimiento histórico de las estimaciones de glucosa en las diferentes medidas de un usuario. Dicho registro histórico será mostrado de forma afin al método de representación seleccionado (texto, gráfico, auditivo, etc. o una selección múltiple de ellos). En cada una de las medidas podrá identificarse la fecha y hora en la que se realizó la estimación.
- El objeto de la invención puede comprender un procesado adicional sobre el registro de las medidas que tiene por objeto establecer de forma automática tendencias, patrones y predicciones en el histórico de las medidas, los cuales podrán ser notificados al usuario.

El segundo módulo de computación (18) implementa también un sistema detección de situaciones indeseables, las cuales, en caso de detectarse, generarían una serie de alarmas a nivel local y remoto que permitirían una actuación preventiva sobre el usuario. Dicho sistema emplea una librería de indicadores configurables, de forma local o remota, y una tabla con valores críticos para la generación de alarmas relacionadas con dichos indicadores. Dichos indicadores pueden estar asociados a una estimación concreta de glucosa, pero también a un análisis de tendencias, patrones y predicciones del histórico de las estimaciones. La lógica y las reglas de decisión que gobiernan la activación de las alarmas también pueden ser configuradas para poner en relación uno o varios de los indicadores.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo (1) de estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre, que comprende:

- 5 - una unidad de medida (2), que comprende los siguientes módulos:
 - un módulo de medición (4) del nivel de glucosa, que comprende una pluralidad de elementos configurados para realizar un proceso de medida no invasiva del nivel de glucosa en sangre;
 - un primer módulo de computación (5), configurado para el control del módulo de medición (4), y para procesar datos sobre una primera parte del proceso de medida del nivel de glucosa en sangre, a partir de los datos proporcionados por el módulo de medición (4);
 - 10 - un primer módulo de comunicaciones (6), configurado para la recepción de unos comandos de configuración y el envío de datos asociados a dichos comandos al primer módulo de computación (5);
 - 15 - un primer módulo de almacenamiento de datos (7), configurado para el almacenamiento de la información de la unidad de medida (2);
 - un botón pulsador (8), configurado para la activación de la unidad de medida (2);
 - una unidad de monitorización personal (3), que comprende:
 - 20 - un segundo módulo de comunicaciones (17), configurado para establecer comunicaciones inalámbricas bidireccionales con al menos la unidad de medida (2);
 - un segundo módulo de computación (18), configurado para procesar datos sobre una segunda parte del proceso de medida del nivel de glucosa en sangre;
 - un módulo de interfaz (19), configurado para mostrar la información de la unidad de medida (2) y los datos proporcionados por el segundo módulo de computación (18), y para permitir interactuar al usuario;
 - 25 - un tercer módulo de comunicaciones (20), configurado para establecer comunicaciones inalámbricas bidireccionales con un proveedor externo de servicios (21);
 - un segundo módulo de almacenamiento de datos (22), configurado para el almacenamiento de datos de la unidad de monitorización personal (3);
 - 30 y caracterizado por que el módulo de medición (4) comprende:
 - un primer emisor de luz E1 (9), activable desde el primer módulo de computación (5), y configurado para emitir con una longitud de onda correspondiente a un máximo de

- absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa dentro del rango del infrarrojo cercano, el cual incide sobre la piel de una zona corporal (10) irrigada por un lecho vascular;
- 5 - un segundo emisor de luz E2 (11), activable desde el primer módulo de computación (5), y configurado para emitir con una longitud de onda correspondiente a un mínimo de absorbancia en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa, y dispuesto próximo al emisor de luz E1 (9);
- 10 - un fotodetector (12), sensible a la longitud de onda del primer y segundo de luz E1 y E2 (9, 11), configurado para generar una señal de corriente eléctrica (S1), cuya amplitud depende de la intensidad de luz recibida en el espectro de sensibilidad del fotodetector (12);
- 15 - una primera etapa de amplificación (13), que genera una señal de voltaje eléctrico (S2), amplificada a partir de la señal de corriente eléctrica (S1), cuando dicha señal de corriente eléctrica (S1) es débil;
- 20 - una primera etapa de filtrado (14) que abstrae las componentes de la señal de voltaje eléctrico (S2) que varían debido al flujo arterial, generando una tercera señal (S3);
- una segunda etapa de amplificación (15), que genera una señal amplificada (S4) a partir de la tercera señal (S3);
- una segunda etapa de filtrado (16), que abstrae las componentes de la señal de voltaje eléctrico (S2) relacionadas con propiedades estacionarias en la medida, así como posibles artefactos de movimiento y otras fuentes de error de baja frecuencia, generando una quinta señal (S5).
- 25 2.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que el primer y segundo emisores de luz E1 y E2 (9, 11) están dispuestos de forma que los haces de luz atraviesan una zona corporal (10) relativamente traslúcida, como un dedo de la mano o un lóbulo de oreja, y son captados por el fotodetector (12) situado al lado opuesto de dicha zona corporal (10).
- 30 3.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que se encuentra cubierto por una carcasa opaca al espectro de luz en el que el fotodetector (12) es sensible.

- 4.- El dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado por que la carcasa opaca está configurada para ejercer una presión constante sobre la zona corporal (10).
- 5.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que la unidad de medida (2) y la unidad de monitorización personal (3) comprenden un sistema de temporización en tiempo real configurado para gestionar unos instantes de medida y periodos de tiempo de las operaciones.
- 6.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que la unidad de medida (2) comprende un módulo de temperatura (24) configurado para medir la temperatura en la zona corporal (10) donde se realiza la medida.
- 7.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que la unidad de monitorización personal (3) está configurada para medir adicionalmente unas variables fisiológicas seleccionadas entre: ritmo respiratorio, frecuencia cardíaca, ECG, variabilidad de la frecuencia cardíaca, temperatura corporal, actividad física, caídas, composición corporal, impedancia de la piel y pulsioximetría.
- 8.- El dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que la unidad de medida (2) y la unidad de monitorización personal (3) están separadas físicamente o bien integradas en un dispositivo monolítico (23).
- 9.- Método para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre empleando el dispositivo descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, realizado de forma distribuida por el primer módulo de computación (5) y el segundo módulo de computación (18), y que comprende las siguientes operaciones:
- realizar una primera estimación (28) de un primer parámetro (D1) como el valor medio de la quinta señal (S5) durante un periodo de tiempo preconfigurado P1 (25) en el que los emisores de luz E1 (9) y E2 (11) se encuentran desactivados;
 - realizar una segunda estimación (29) de un segundo parámetro (D2) como el valor medio de la quinta señal (S5) durante un segundo periodo de tiempo preconfigurado P2 (26) en el que el emisor E1 (9) se encuentra activado, y el emisor E2 (11) se encuentra desactivado;

- realizar una tercera estimación (30) de un tercer parámetro (D3) durante ese segundo periodo de tiempo preconfigurado P2 (26), donde el tercer parámetro corresponde al valor medio de las diferencias entre máximos y mínimos sucesivos identificados en la señal pulsante (S4) ;
- 5 - realizar una cuarta estimación (31) de un cuarto parámetro (D4) como valor medio de la quinta señal (S5) durante un tercer periodo de tiempo preconfigurado P3 (27) en el que el emisor E2 (11) se encuentra activado, y el emisor E1 (9) se encuentra desactivado;
- 10 - realizar una quinta estimación (32) de un quinto parámetro (D5) durante el tercer periodo de tiempo preconfigurado P3 (27), donde dicho quinto parámetro (D5) se corresponde con el valor medio de las diferencias entre máximos y mínimos sucesivos identificados en la señal pulsante (S4);
- 15 - estimar el nivel glucosa en sangre (33) a partir de un modelo que depende de los parámetros del primero al quinto (D1, D2, D3, D4, D5) donde el modelo aísla la influencia de la glucosa ponderando la dependencia respecto a dichos parámetros (D1, D2, D3, D4, D5) según dos condiciones: con las moléculas de glucosa sometidas a una luz asociada a un máximo de absorbancia en el segundo parámetro (D2) y tercer parámetro (D3) o sometidas a una luz asociada a un mínimo de absorbancia en el cuarto parámetro (D4) y el quinto parámetro (D5) y donde la influencia de la luz ambiente en la medida del fotodetector (12) es ponderada en la dependencia respecto al primer parámetro (D1), y donde la influencia de las componentes de señal relacionadas con propiedades estacionarias en la medida, con artefactos de movimiento y fuentes de error que generen señales de baja frecuencia, es ponderada en la dependencia respecto a los parámetros segundo y cuarto (D2,D4) y el modelo aísla la influencia de la sangre arterial en la estimación, y elimina la influencia de otros tejidos, ponderando la dependencia respecto a los parámetros tercero y quinto (D3, D5).
- 20 - El método de la reivindicación 9 en el que la dependencia del modelo de estimación del nivel de glucosa respecto a los parámetros primero a quinto (D1, D2, D3, D4,D5) se realiza en base a unos coeficientes que pueden ser configurados de forma remota mediante el envío de comandos, y donde los valores de los coeficientes generan un modelo generalizado para su uso en diferentes usuarios, o un modelo personalizado para un uso individual, o un modelo generalizado y personalizable incluyendo la dependencia
- 30

con otros parámetros relacionados con las características particulares del usuario.

11.- El método de la reivindicación 9 que incorpora la medida del módulo de temperatura (24), como un parámetro del modelo de estimación del nivel de glucosa.

5

12.- El método de la reivindicación 9 que incorpora una operación que activa una alarma de forma local y remota cuando la estimación de la glucosa registra un valor considerado inadecuado.