



**Universidad
Europea**

UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID

ESCUELA DE ARQUITECTURA, INGENIERÍA Y DISEÑO

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

SENSORES Y ACTUADORES BIOMÉDICOS

**PLANTEAMIENTO DE UN BIOSENSOR CUTÁNEO
PARA LA MONITORIZACIÓN DEL LACTATO EN
PACIENTES EN UCI**

**Clara Aibar Álvarez
María Márquez Luquin
Desirée Rivera Rodríguez**

CURSO 2022-2023

Índice

Índice	2
Índice de Ilustraciones	4
Capítulo 1. RESUMEN DEL PROYECTO	5
1.1 Planteamiento del problema	5
1.2 Objetivos del proyecto	5
1.3 Resultados obtenidos.....	5
1.4 Estructura del proyecto.....	5
Capítulo 2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Contexto	6
2.2 Palabras clave.....	6
2.3 Estado del arte	6
2.3.1 Materiales	6
2.3.2 Estructuras	9
2.3.3 Tipos de interfaces cutáneas.....	11
2.3.4 Sensores químicos cutáneos	14
2.3.5 Baterías portables	18
Capítulo 3. MARCO TEÓRICO.....	22
3.1 Sistema tegumentario.....	22
3.1.1 Anatomía e inmunología.....	22
3.1.2 Parámetros de interés.....	23
Capítulo 4. PLANTEAMIENTO DEL SENSOR.....	26
4.1 Lactato.....	26
4.2 Estudio del entorno.....	27
4.3 Propuestas de sensores.....	28
4.3.1 Sensor óptico.....	28
4.3.2 Electroquímico.	29
4.4 Propuestas de alimentación.....	33
4.4.1 Biocombustible con lactato en formato textil.....	33
Capítulo 5. CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO.	37

Capítulo 6.	REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	39
-------------	----------------------------------	----

Índice de Ilustraciones

<i>Ilustración 1:(A) Arrays metálicos impresos en 3D. [26] (B) Heterounión en estado líquido de metales líquidos con líquidos iónicos.[27]</i>	7
<i>Ilustración 2: (A) Array de electrodos a base de hidrogel conductivo [34]. (B) Hidrogel autorreparable sometido a un alargamiento [31].</i>	8
<i>Ilustración 3: Polímero compuesto por PEDOT/STEC sometido al alargamiento.[37]</i>	8
<i>Ilustración 4: (A) Conductores elásticos compuestos por nanopartículas de plata [38] (B) Nanotubos de carbono cubiertos de carbono sobre un sustrato de PDMS [39].</i>	9
<i>Ilustración 5:(A) Hoja de plástico electrónica ultrafina [40]. (B) Pulsioxímetro compuesto de materiales ultrafinos [41].</i>	10
<i>Ilustración 6: (A) Estructura ondulada ampliada [43]. (B) Batería de litio con estructura de origami. [42]</i>	10
<i>Ilustración 7: (A) Cable con estructura de serpentina para la interconexión de componentes electrónicos [44]. (B) Sistema electrónico que incluye circuitos rígidos y una interconexión de serpentina [45].</i>	11
<i>Ilustración 8: (A) Sistema de interconexión con forma de telaraña sobre una mano [46]. (B) Estructura de malla ampliada [47].</i>	11
<i>Ilustración 9: Sistema de sensado textil de presión aplicado sobre un mano artificial [48].</i>	12
<i>Ilustración 10: (A)Parche en formato de pulsera para el análisis del sudor [49]. (B)Banda de grafeno para la monitorización de la glucosa en el líquido intersticial [50].</i>	13
<i>Ilustración 11: Sistema electrónico en formato de tatuaje epidérmico.[51] (B) Sensor de lactato en formato tatuaje aplicado en la piel. [52]</i>	13
<i>Ilustración 12:Parche de sudor para el análisis de ácido úrico y tirosina [53]. (B) Sistema de análisis del alcohol en el sudor compuesto por electrodos aplicando la técnica de la iontoforesis [54].</i>	14
<i>Ilustración 13: Esquema de un parche que aplica la colorimetría para el análisis del lactato, la glucosa, creatinina, pH, y el cloro en el sudor [55].</i>	16
<i>Ilustración 14: (A) Sensor de líquido intersticial en formato tatuaje [57]. (B) Técnica de sensado del líquido intersticial aplicando la técnica de iontoforesis inversa con canales gemelos [56].</i>	17
<i>Ilustración 15:(A) Estructura de una batería flexible de litio [59]. (B) Batería flexible aplicada sobre un codo humano.[59]</i>	18
<i>Ilustración 16:(A) Dispositivo fotovoltaico flexible. [60] (B) Dispositivo fotovoltaico orgánico.[60]</i>	19
<i>Ilustración 17: Nanogenerador triboeléctrico aplicado sobre la ropa de una persona.[60]</i>	19
<i>Ilustración 18:(A) Esquema de dispositivo portable termoelectrónico [61]. (B) Resultados obtenidos de un dispositivo termoelectrónico según el nivel de actividad física realizada [61].</i>	20
<i>Ilustración 19:Textil de alimentación híbrido. [62]</i>	20
<i>Ilustración 20: (A) Célula de biocombustible epidérmica con el lactato como biocombustible [63]. (B) Célula de biocombustible epidérmica portada por una persona.[63].</i>	21
<i>Ilustración 21: Esquema de las capas de la piel. [56]</i>	23
<i>Ilustración 22: Proceso de iontoforesis reversa [19]</i>	27
<i>Ilustración 23: Esquema con los electrodos de trabajo, referencia y contador en la técnica de Amperometría [15].</i>	31
<i>Ilustración 24: Proceso en el que conseguimos que una nanopartícula de oro se comporte como una enzima LOx [9].</i>	31
<i>Ilustración 25: Sistema electrónico del procesado y visualización de los datos recolectados por el sensor [19].</i>	32
<i>Ilustración 26: Propuesta de sensor parche para la monitorización del sudor. [4]</i>	32
<i>Ilustración 27: Sistema de alimentación portable en formato pulsera compuesto por seis células de biocombustible de lactato [76].</i>	34
<i>Ilustración 28:Resultados de rendimiento obtenidos. [76]</i>	35
<i>Ilustración 29: Valores de voltaje obtenidos.</i>	36

Capítulo 1. RESUMEN DEL PROYECTO

1.1 Planteamiento del problema

La acidosis láctica es un trastorno metabólico de presentación común en pacientes de cuidados intensivos que puede desembocar en problemas de salud muy graves, e incluso la muerte. El principal parámetro para medir la evolución del estado del paciente es el lactato. El lactato es un metabolito que se encuentra tanto en la composición sanguínea como en la mayoría de biofluidos, como pueden ser el sudor o la saliva. El método actual para la detección del nivel de lactato es a través de una muestra de sangre, la cual posteriormente se analiza en el laboratorio. El tiempo normalizado entre mediciones es de 6 horas. Este método es muy invasivo ya que en un periodo de 24 horas el paciente puede ser pinchado un mínimo de 4 veces. El desarrollo de nuevas técnicas y el diseño de sensores de monitorización continua no invasivos basados en la detección del lactato supondrían una amplia mejora en el ámbito de la medicina de cuidado intensivo ya que proporcionaría una respuesta continua a cerca de un parámetro vital en la evaluación de un paciente crítico.

1.2 Objetivos del proyecto

El objetivo principal de este proyecto es realizar una investigación teórica a cerca de los diferentes tipos de sensores transcutáneos, con el fin de plantear un sensor cutáneo no invasivo basado en la medición continua del lactato. Para cumplir este objetivo, se estudiará tanto el sistema tegumentario y su inmunología, como las diferentes técnicas de biodetección no invasivas. Además, se explorarán los distintos parámetros biológicos de interés de los cuales se podrá extraer la información necesaria acerca de la salud del paciente.

1.3 Resultados obtenidos

Tras realizar la investigación y documentación acerca de los métodos y técnicas de biodetección en torno a la sensorización cutánea, así como los sensores transcutáneos ya existentes, se han desarrollado dos propuestas de sensores autónomos, eficaces y no invasivos basados en la sensorización óptica y electroquímica. Además, se ha investigado acerca de la autoalimentación de los sensores a través de biocombustibles como el lactato, esto otorga una mayor autonomía y portabilidad al diseño del sensor.

1.4 Estructura del proyecto

Capítulo 1, Resumen: En este capítulo se describe el análisis que se llevará a cabo en el proyecto y los objetivos que se desean cumplir con este.

Capítulo 2, Introducción: En este capítulo se presenta la contextualización de este proyecto, así como el estado del arte para conocer las técnicas ya desarrolladas.

Capítulo 3, Marco teórico: En este apartado se expondrán los conceptos biológicos necesarios empleados para la resolución de los objetivos.

Capítulo 4, Planteamiento del sensor: En este capítulo se desarrollará el planteamiento de un sensor que cubra las necesidades propuestas.

Capítulo 5, Conclusiones y futuras líneas: Por último, se valorarán los resultados obtenidos y se plantearán los aspectos a realizar en una etapa posterior del proyecto.

Capítulo 2. INTRODUCCIÓN

2.1 Contexto

Los sensores portables han estado en el punto de mira en los últimos años debido a su prometedora aplicación en la salud digital, popularmente conocida como eHealth. Existe un gran interés médico en este tipo de sensado debido a la necesidad que existe en el área clínica de realizar un seguimiento de los pacientes durante largos periodos de tiempo. La sensorización portable promete satisfacer esta exigencia recopilando información fundamental de la salud del paciente de manera continua y no invasiva para proporcionársela al propio paciente o a su especialista correspondiente. Esta monitorización permite informar de forma rápida y eficaz de cualquier anomalía fisiológica que advierta un empeoramiento en la salud de la persona, permitiendo así prescindir de las pruebas tradicionales que proporcionan resultados más lentos y no resultan prácticos. Mientras que la mayoría de los avances en sensores portables se han enfocado en la monitorización de signos vitales como la temperatura periférica, la frecuencia cardíaca o la frecuencia respiratoria a partir de señales físicas, se ha destinado una escasa atención al desarrollo de sensores químicos portables. La implementación de nuevos sensores químicos no invasivos o mínimamente invasivos abre un nuevo camino en la tecnología de sensores portables en el área clínica ya que con ellos se consigue hacer frente a las limitaciones que presentan las tradicionales metodologías de monitorización aplicadas en el área clínica y abre un nuevo abanico de posibilidades para los sanitarios.

2.2 Palabras clave

Sensorización química portable, lactato, acidosis láctica, biodetección, sensorización no invasiva, metabolismo anaeróbico, sensores ópticos, sensores electroquímicos, monitorización, células de biocombustible, baterías portables, wearables, nanopartículas, amperometría, UCI.

2.3 Estado del arte

En los últimos años se han realizado grandes avances en varios campos de la tecnología de sensores. Entre estos campos se encuentran las técnicas de sensado entre las que destacan las no invasivas, los materiales de los sensores, la ingeniería mecánica y las interfaces biológicas.

2.3.1 Materiales

En primer lugar, es importante resumir las innovaciones que ha habido en relación con los materiales y técnicas de diseño estructural, los cuales son aspectos clave para poder desarrollar sensores portables flexibles que puedan ser adheridos a la piel humana. La integración de los sensores cutáneos con la piel exige que sus materiales sean dúctiles, blandos y compatibles con superficies curvas. Por lo general, la silicona es el material que se emplea por defecto en la electrónica de semiconductores, pero presenta unas características mecánicas muy distintas a las de la piel. Es por ello por lo que surge la necesidad de desarrollar otro tipo de materiales que posean características mecánicas semejantes a las de la piel y que, además, sean buenos conductores. A continuación, se presentan los materiales más relevantes en el desarrollo de sensores cutáneos.

Líquidos conductores

En primer lugar, se encuentran los líquidos conductores que destacan por tener una alta conductividad y una ductilidad infinita. Entre ellos resaltan los metales líquidos y los líquidos

iónicos, teniendo estos últimos la característica de presentarse como sales líquidas a temperatura ambiente. En concreto, las aleaciones metálicas de galio son unas de las más ampliamente usadas, ya que muestran una toxicidad baja y una gran estabilidad mecánica. Esta última se debe a que estas aleaciones basadas en galio generan una capa de óxido en su exterior, Ga_2O_3 , al entrar en contacto con el aire, lo que detiene el flujo metálico del material. Para el uso de los líquidos conductores en sensores portables se ha hecho uso de la técnica de impresión 3D, consiguiendo realizar estructuras complejas de metales líquidos con una alta resolución [26]. Otra técnica empleada consiste en combinar los metales líquidos con los líquidos iónicos para crear así sensores de heterounión en estado líquido con una alta conductividad incluso durante su estiramiento [27].

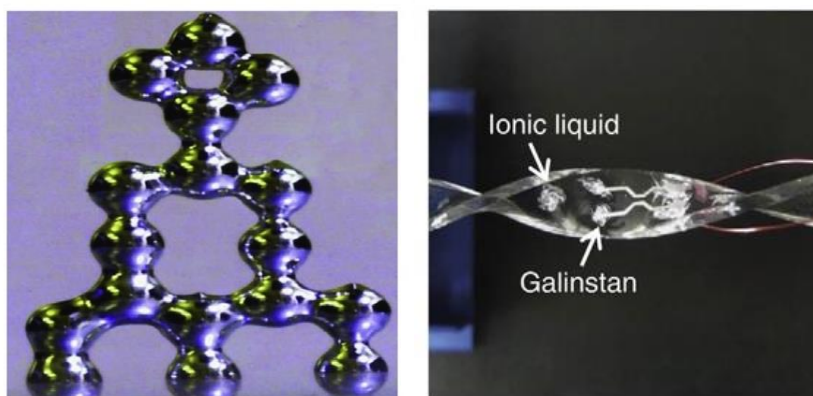


Ilustración 1: (A) Arrays metálicos impresos en 3D. [26] (B) Heterounión en estado líquido de metales líquidos con líquidos iónicos. [27]

Hidrogel

El siguiente material que destacar es el hidrogel, el cual se define como una cadena tridimensional de polímeros hidrofílicos, es decir, con afinidad al agua. Los hidrogeles se emplean comúnmente como biomateriales debido a que poseen una alta biocompatibilidad además de características mecánicas muy similares a las de los tejidos de la piel humana. Existen distintos métodos de síntesis para la obtención de hidrogeles. La forma tradicional puede realizarse de dos maneras: física- o químicamente. Los hidrogeles reticulados de forma física tienen una gran capacidad de autocuración, pero una rigidez mecánica menor, lo que tiene como consecuencia que resistan peor a la deformación producida por una fuerza [31]. Por otro lado, los hidrogeles reticulados químicamente sí que son capaces de soportar altas deformaciones al tener una rigidez mecánica alta, pero presentan una conductividad baja si se fracturan o agrietan debido a la fatiga [32]. Es por ello por lo que se han desarrollado nuevas técnicas de fabricación en los últimos años. Algunas de ellas consisten en producir redes dobles de polímeros para conseguir así módulos de Young mucho más elevados y que los hidrogeles puedan adaptarse a las necesidades específicas que exigen las aplicaciones biomédicas [28-30]. La mayor desventaja que presentan los hidrogeles es la alta degradación que presenta al unirse a componentes robustos debido a la evaporación. Una manera de hacer frente a este inconveniente es su encapsulación con un elastómero y su modificación supramolecular química [33].

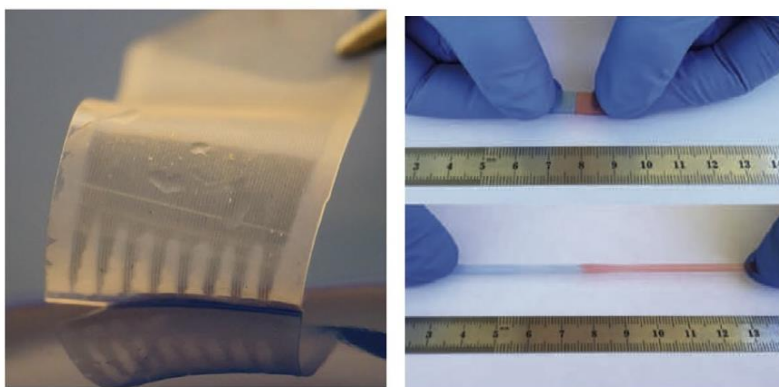


Ilustración 2: (A) Array de electrodos a base de hidrogel conductivo [34]. (B) Hidrogel autorreparable sometido a un alargamiento [31].

Polímeros

A continuación, se presentan los polímeros, materiales muy elásticos y que permiten cambiar fácilmente sus propiedades para adaptarlas a las deseadas, al ser un material ampliamente estudiado. El principal motivo por el que estos materiales generan un gran interés en la tecnología de sensores portables recae en la capacidad de interconexión que presentan sus variantes más desarrolladas con otros componentes electrónicos. Esto tiene como consecuencia que sean muy versátiles y puedan ser usados en múltiples aplicaciones. Aun así, presentan algunas desventajas al igual que los materiales previamente estudiados. La conductividad de los polímeros disminuye considerablemente al someterlos al alargamiento, por lo que la solución que se ha aplicado para hacer frente a esta limitación es combinarlos con conductores iónicos [35]. El P3HT es un polímero semiconductor y uno de los más ampliamente usados, por ejemplo, como componente funcional en transistores y diodos. Estos nuevos polímeros ofrecen nuevas funcionalidades de conductividad y autocuración, lo que los hacen ideales para ser empleados en la fabricación de sensores portables estirables completamente orgánicos [36]. Aunque el desarrollo de estos nuevos polímeros conductores haya sido muy rápido y se haya conseguido una gran innovación, la mayoría de los polímeros no presentan unas características de conductividad lo suficientemente altas como para poder acoplarse con otros componentes electrónicos, lo que dificulta su uso. Es por ello por lo que se produce la necesidad de evolucionar en el campo de los nanomateriales, los cuales se exponen a continuación.

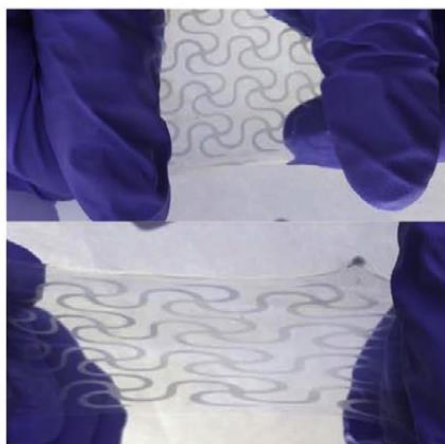


Ilustración 3: Polímero compuesto por PEDOT/STEC sometido al alargamiento.[37]

Nanomateriales

Por último, es imprescindible mencionar los nanomateriales, ya que juegan un papel muy importante en la actualidad, sobre todo en su aplicación en el campo de los bioMEMS/NEMS. Los nanomateriales compuestos combinan nanomateriales conductores con una matriz de polímeros elásticos [38]. Frecuentemente se emplean nanomateriales como nanohilos, nanohojas o nanopartículas como materiales conductores de relleno y elastómeros como el polidimetilsiloxano, PDMS, o el Ecoflex para formar la matriz elástica (Ilustración 4 (B)). Este tipo de materiales tienen una alta capacidad de estiramiento y una gran conductividad eléctrica junto con una baja variabilidad en su resistencia bajo la aplicación de fuerza [39]. Por lo que su integración en dispositivos de sensado es de gran utilidad.

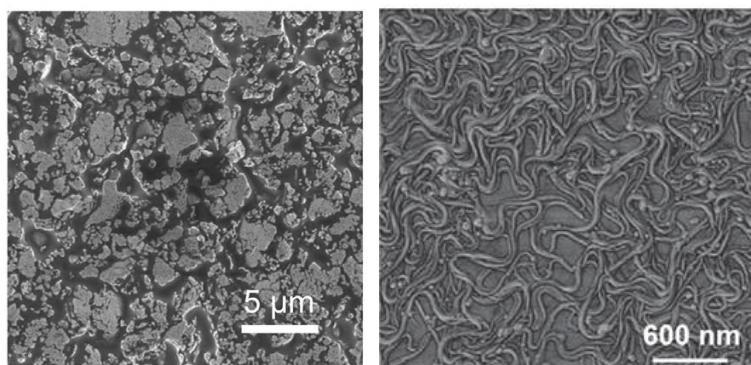


Ilustración 4: (A) Conductores elásticos compuestos por nanopartículas de plata [38] (B) Nanotubos de carbono cubiertos de carbono sobre un sustrato de PDMS [39].

Se puede concluir que los recientes avances que ha habido en la ciencia de materiales han abierto un nuevo camino para el desarrollo de sensores cutáneos elásticos. Aun así, es muy importante conocer las limitaciones que presenta cada uno para saber cómo aplicarlos de forma correcta y determinar cuál es útil para distintos tipos de aplicaciones.

2.3.2 Estructuras

A pesar de que los avances que se han producido en la ciencia de materiales y el nuevo abanico de materiales que se pueden emplear en la tecnología de sensores, los materiales semiconductores convencionales siguen siendo indispensables para poder desarrollar sensores con un alto rendimiento a la hora de procesar y transmitir datos. Estos materiales suelen ser rígidos, por lo que se ha requerido innovar en la ingeniería estructural de los componentes electrónicos para poder crear así nuevos diseños geométricos que se adapten a la superficie cutánea. Las características principales que deben tener son una alta flexibilidad y estabilidad mecánica, para que el sensor pueda adherirse a la superficie curva de la piel correctamente, sobre todo al realizar movimientos o al estar adherida por largos periodos de tiempo. Además, debe existir un balance óptimo entre conductividad y capacidad de estiramiento, ya que al aumentar esta última, se requiere hacer uso de cables de mayor longitud y diseños más complejos, lo que genera una mayor resistencia y, por lo tanto, una menor conductividad del material. Además, existen técnicas de impresión como la de sellado que permiten desarrollar superficies tridimensionales y cuyo desarrollo es clave para avanzar en este campo.

Materiales ultrafinos

Los materiales ultrafinos son uno de los recursos empleados para lograr una mayor flexibilidad en los sensores, ya que esta es inversamente proporcional al grosor del material empleado (Ilustración 5 (A)). Por ejemplo, se han conseguido desarrollar componentes electrónicos con plástico ultrafino que pueden aplicarse al desarrollo de transistores y pueden ser adheridos a superficies curvas y dinámicas como la piel humana. También se ha aplicado la misma metodología para producir chips conectados con estos materiales ultrafinos, por ejemplo, para un pulsioxímetro integrado [41]. En este proyecto el microcontrolador es conectado a los diodos emisores de luz con cables ultrafinos, lo que permite que el sensor pueda ser adherido a la piel (Ilustración 5 (B)).

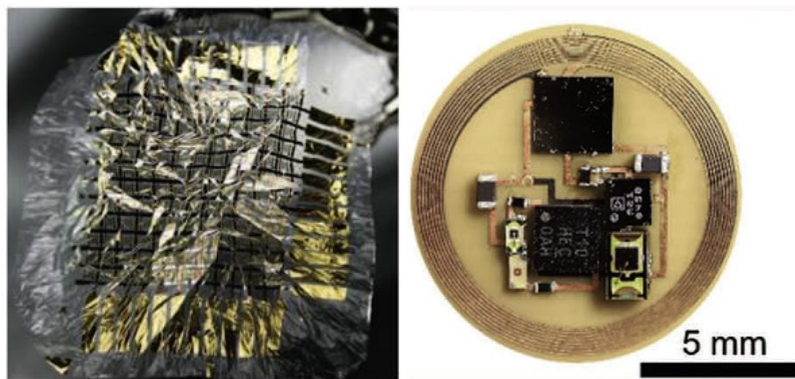


Ilustración 5: (A) Hoja de plástico electrónica ultrafina [40]. (B) Pulsioxímetro compuesto de materiales ultrafinos [41].

Ondulada o arrugada

Un tipo de estructura geométrica con la que se consigue no sólo flexibilidad, pero también una alta capacidad de estiramiento es la ondulada o arrugada. Esta estructura se introduce en la base del sensor y su función es compensar las tensiones excesivas de compresión que se producen al adherir el dispositivo a la piel [43]. La elasticidad de estas estructuras depende directamente de las características de resistencia mecánica de los materiales empleados. También se han desarrollado geometrías de origami con las que se consigue crear una estructura tridimensional capaz de flexionarse y estirarse sin producir una excesiva tensión en los componentes del sensor (Ilustración 6 (B)) [42].

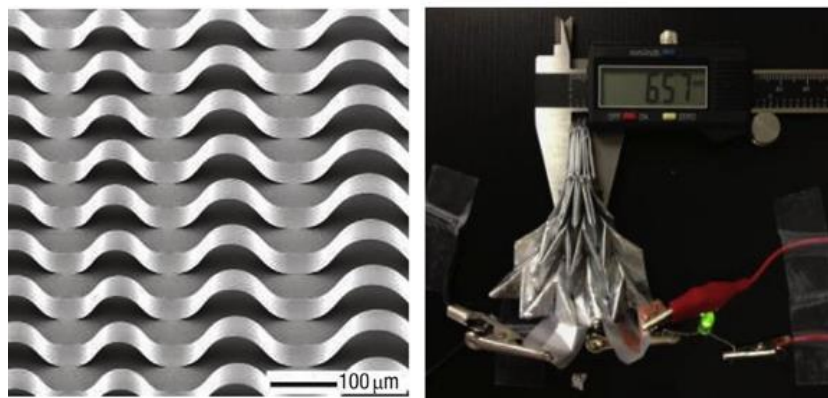


Ilustración 6: (A) Estructura ondulada ampliada [43]. (B) Batería de litio con estructura de origami. [42]

Serpentina

Otro tipo de estructura geométrica es la de serpentina, la cual consiste en la repetición periódica de formas geométricas (Ilustración 7 (A)), con la que se consiguen unos valores de rigidez de flexión muy similares a los de la piel. Este tipo de estructuras se emplean frecuentemente para la fabricación de sensores portables sofisticados, ya que se pueden acoplar fácilmente con las placas de circuitos impresos convencionales (Ilustración 7 (B)).

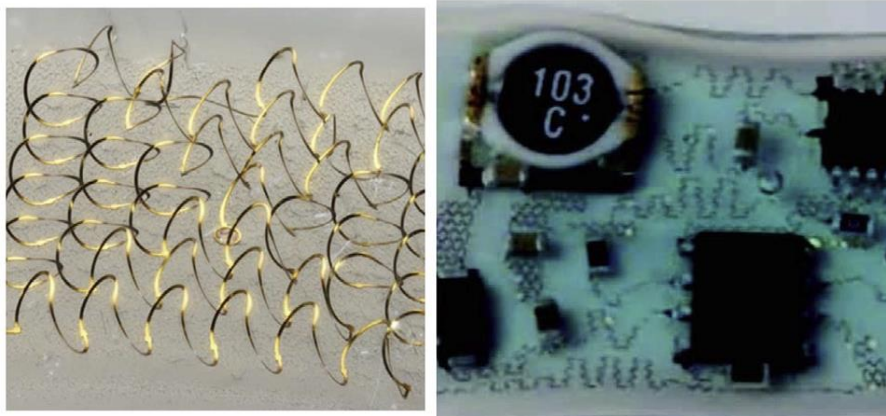


Ilustración 7: (A) Cable con estructura de serpentina para la interconexión de componentes electrónicos [44]. (B) Sistema electrónico que incluye circuitos rígidos y una interconexión de serpentina [45].

Malla

Por último, es importante hablar sobre las geometrías con forma de malla. Se trata de un tipo de estructura que permite obtener una gran flexibilidad. Esta geometría se suele combinar con la de serpentina anteriormente mencionada [46]. Es decir, los microcables se disponen en forma de malla y estas a su vez presentan una estructura de serpentina, lo que aumenta aún más su flexibilidad. Esto se debe a que, al aplicar tensiones sobre ellas, las serpentinas son capaces de alargarse sin sufrir deformaciones hasta alcanzar una longitud diez veces mayor a la original.

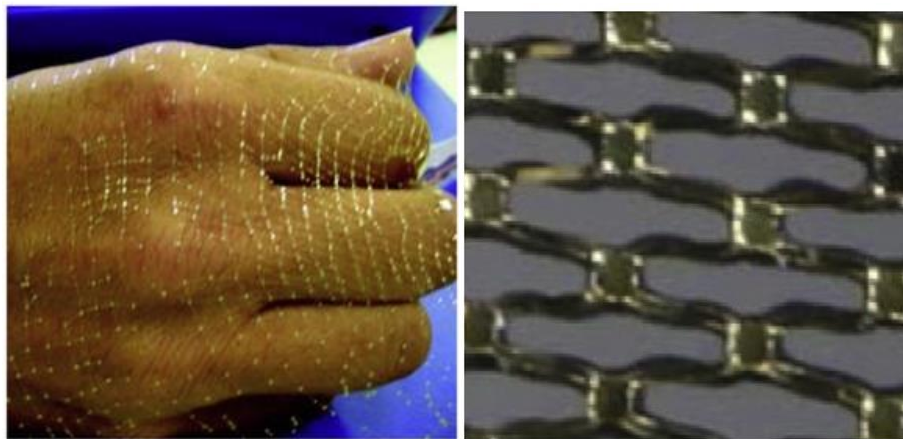


Ilustración 8: (A) Sistema de interconexión con forma de telaraña sobre una mano [46]. (B) Estructura de malla ampliada [47].

2.3.3 Tipos de interfaces cutáneas

Además de tener en cuenta la biocompatibilidad y flexibilidad de los materiales empleados en la fabricación de sensores portables, también es importante poner especial atención en los distintos tipos de interfaces cutáneas que existen para lograr un mayor contacto con la piel del paciente. El principal objetivo que se persigue al innovar en los tipos de sensores cutáneos es

buscar un contacto lo más directo posible con la piel para evitar ruido en la señal y artefactos. A continuación, se exponen las tres más relevantes en la tecnología de sensores cutáneos: los textiles, los parches y, por último, los tatuajes.

Textiles

Los sensores textiles portables tienen la característica de poder ser incorporados en telas, bien tejiéndolos a ellas o empleando técnicas más avanzadas como su impresión directa. Los sensores de presión o resonadores son unas de las aplicaciones más comúnmente usadas, aunque es importante mencionar que estos sensores textiles también juegan un papel muy importante en el campo de las baterías portables [48]. Al generar fricción con el cuerpo humano, se puede recolectar energía de forma sencilla, aunque de esta técnica se hablará posteriormente. El principal objetivo que se persigue al aplicar los sensores textiles a la fabricación de sensores cutáneos es aumentar la comodidad del paciente y permitir una monitorización durante largos periodos de tiempo. Aun así, presenta una serie de limitaciones. La más importante es que la mayoría suelen estar hechos de plástico, por lo que no pueden flexionarse en exceso. Además, sólo pueden ser colocados en partes del cuerpo limitadas, lo que reduce su portabilidad.

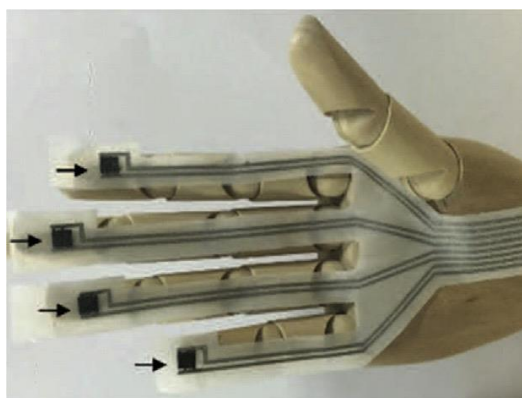


Ilustración 9: Sistema de sensado textil de presión aplicado sobre un mano artificial [48].

Parches

A continuación, se presenta uno de los tipos de sensores cutáneos más ampliamente empleados: los parches. Este tipo de interfaces cutáneas suelen emplearse en sistemas de sensado sofisticados en los que se incorporan chips de circuitos integrados. Una de sus aplicaciones más comunes consiste en la monitorización de electrolitos presentes en el sudor, ya que permite estar en contacto directo con la piel y puede adherirse a cualquier parte del cuerpo. Al contrario que los sensores textiles que sólo pueden ser colocados en partes concretas del cuerpo humano, los parches presentan la ventaja de ser muy versátiles, lo que hace que sean un recurso excelente para la tecnología de sensado cutáneo. La única limitación que presentan es que tienen una conformidad corporal restringida al no poder soportar altas tensiones de estiramiento. Recientemente, se ha conseguido desarrollar una pulsera con el uso de parches electroquímicos y la impresión de una placa de circuitos flexible capaz de monitorizar in situ y de forma no invasiva de los metabolitos y electrolitos presentes en el sudor. Además, existen muchos parches destinados a la monitorización de los niveles de glucosa. En la Ilustración 10 (A) se presenta un ejemplo de uno de ellos. Se trata de un parche que se adhiere a la muñeca del paciente y monitoriza los niveles de glucosa in vivo presentes en el líquido intersticial [49].

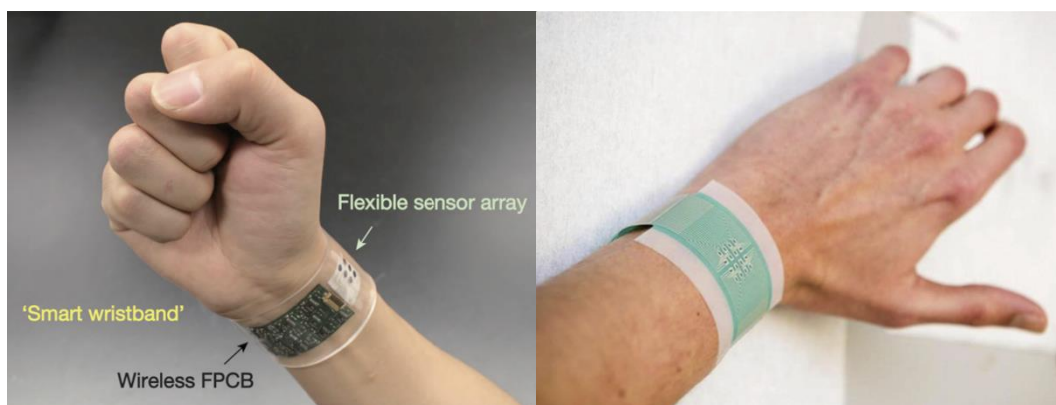


Ilustración 10: (A) Parche en formato de pulsera para el análisis del sudor [49]. (B) Banda de grafeno para la monitorización de la glucosa en el líquido intersticial [50].

Tatuaje

Por último, se presentan los sensores cutáneos en forma de tatuaje que actualmente son muy populares en el campo de la tecnología de sensado y se encuentran en pleno desarrollo. La mayoría de los sensores cutáneos de tatuaje son desarrollados para aplicaciones de las áreas del deporte de élite o la dermatología, pero en los últimos años también se ha enfocado su uso en el área clínica. Es por ello por lo que resulta muy importante e interesante conocer los nuevos caminos que nos pueden proporcionar este tipo de sensores. Su principal característica es que son prácticamente imperceptibles, muy flexibles y soportan un estrés mecánico alto en comparación con los parches. Son una opción ideal para monitorizar constantes vitales como las recogidas por electrocardiogramas, electroencefalogramas o electromiogramas [51]. Los tatuajes temporales o “Rub-on” son unas de sus versiones y hacen uso de la tecnología de impresión serigráfica y de tintas conductoras para medir la concentración de metabolitos como la glucosa presente en el sudor. También se han desarrollado sensores en forma de tatuaje capaces de monitorizar la concentración de lactato del sudor de forma no invasiva con la incorporación de sensores enzimáticos [52]. Además, se pueden encontrar sensores de tatuajes con electrodos impresos selectivos a iones con los cuales se pueden medir los niveles de electrolitos como el sodio o el potasio en el sudor. Estos sensores superan las limitaciones de los sensores potenciómetros convencionales y son muy interesantes para un uso clínico. La principal desventaja que presentan estos tipos de dispositivos es que requieren energía de alimentación para su funcionamiento, lo que dificulta su portabilidad.

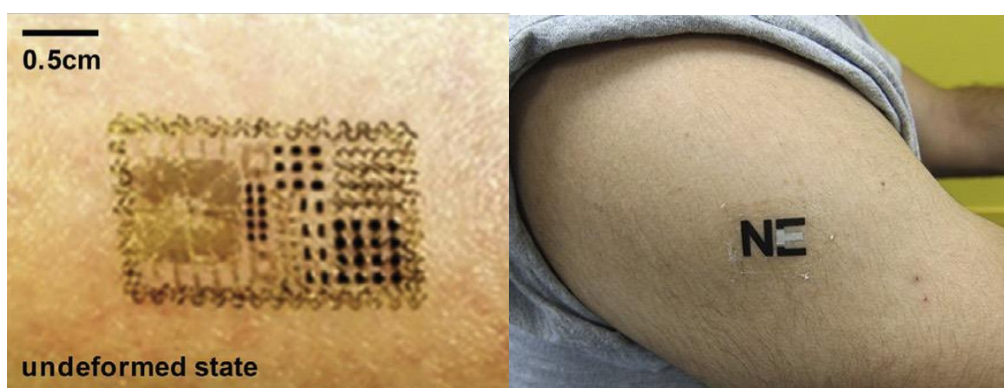


Ilustración 11: Sistema electrónico en formato de tatuaje epidérmico.[51] (B) Sensor de lactato en formato tatuaje aplicado en la piel. [52]

2.3.4 Sensores químicos cutáneos

A continuación, se van a presentar los distintos tipos de sensores cutáneos químicos que existen. También hay una gran cantidad de sensores cutáneos destinados a la monitorización de signos vitales y señales físicas como de temperatura, moción, vascularización o incluso electrofisiología. Aun así, el estudio se va a enfocar únicamente en los sensores químicos, ya que son los que se van a emplear en el desarrollo del proyecto. Estos sensores químicos con interfaz cutánea resultan muy atractivos, ya que con ellos se pretende prescindir de los análisis sanitarios convencionales, como por ejemplo los de sangre. Al realizar un sensado portable, se consigue recoger datos de forma continua y no invasiva sin tener que emplear un equipo de medición grande. El principal reto de estos sensores recae en su calibración, la cual generalmente resulta muy compleja. Aunque las mediciones químicas se pueden realizar en distintos tipos de biofluidos, se va a enfocar el estudio principalmente en dos de ellos: el sudor y el líquido intersticial, ya que son los más estudiados y fiables.

Sudor

El sudor es un biofluido fácil de recoger por métodos no invasivos. Presenta una gran cantidad de biomarcadores, sustancias que proporcionan información relevante sobre la salud de una persona. Los principales métodos de monitorización de estos biomarcadores son los electroquímicos y los ópticos. Este primer método es el más comúnmente empleado y consiste en medir la concentración de la molécula que se quiere monitorizar cuantificando la corriente, el voltaje o la carga que generan los electrodos sensibles a esta sustancia. Se han desarrollado bandas integradas que emplean el sudor para medir los metabolitos, electrolitos e incluso la temperatura de una persona en tiempo real [53]. Además, también se hacen uso de electrodos selectivos de iones que funcionan de la misma manera que los sensibles a biomarcadores, solo que detectando las concentraciones de sodio o potasio (Ilustración 12 (B)). Para la aplicación de sensores de glucosa o lactato se hace uso de sensores amperométricos enzimáticos. Además de usar el sudor inducido por la actividad física, se han desarrollado técnicas que emplean corriente eléctrica para mandar materiales que inducen la liberación de sudor activando así las glándulas sudoríparas presentes en la epidermis. Esta técnica es denominada iontoforesis y existe un dispositivo en el mercado llamado Macroduct que promete llevarla a cabo, pero según varios artículos científicos el producto resulta muy voluminoso y, por lo tanto, no es portable y compatible con su uso en la sensorización cutánea. Hay un estudio interesante en el que se realizó un dispositivo con forma de tatuaje capaz de realizar el proceso de iontoforesis, así como la medición con el uso de electrodos del alcohol en el sudor liberado [54]. Las concentraciones de alcohol en el sudor tenían una alta correlación con las medidas en sangre, por lo que la metodología demuestra ser muy eficaz.

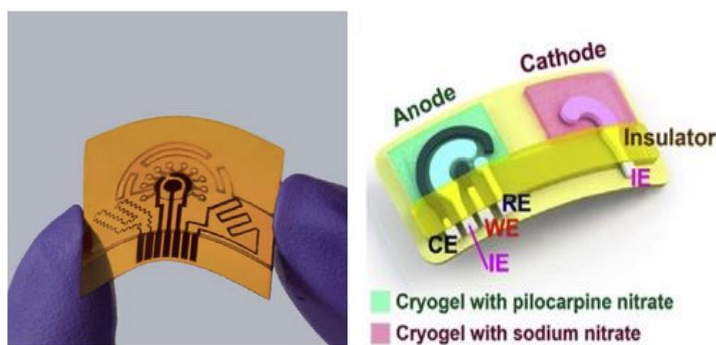


Ilustración 12: Parche de sudor para el análisis de ácido úrico y tirosina [53]. (B) Sistema de análisis del alcohol en el sudor compuesto por electrodos aplicando la técnica de la iontoforesis [54].

A continuación, se presenta una tabla que recoge todos los tipos de sensores de análisis de sudor que existen según la tecnología y la plataforma que emplean para su análisis, además de otros aspectos relevantes como la técnica de fabricación, el mecanismo empleado, su sensibilidad, sus ventajas y desventajas:

	Platform	Fabrication tech.	Biofluid	Analyte	Mechanism	Substrate material	Signal measurement	Signal transmission	Sensitivity	LOD	Advantage	Disadvantage
Soft/Soft-hard integration	Wrist band	Roll-to-roll printing	Sweat	Caffeine	Enzyme base	CNTs/ Nafion	Voltammetry	Bluetooth	110 nA μM^{-1}	$3 \times 10^{-6} \mu\text{M}$	All-in-one, high sensitivity	Relatively complex integration
	Wearable patch	CVD	Sweat	Glucose	Enzyme base	Graphene	Amperometry	Bluetooth	N.A.	N.A.		
	Wearable patch	Laser writing	Sweat	Glucose/ Lactate	Enzyme base	Ni-coated textile	Amperometry	Bluetooth	Gluc. 6.3 nA μM^{-1} /Lact. 174 nA μM^{-1}	Gluc. 5 μM / Lact. 0.5 mM		
	Epidermal system	Screen printing	Sweat	Glucose/ Na ⁺ /K ⁺ / H ⁺	Enzyme base	Silicone gel	Amperometry	NFC	Gluc. 0.714 nA μM^{-1} /Na ⁺ 60.1 dec ⁻¹ /K ⁺ 64.5 mV dec ⁻¹ /H ⁺ 60.0 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Wrist band	MEMS fabrication	Sweat	Glucose/ Na ⁺ /Cl ⁻	Enzyme base/ ISE	PDMS	Amperometry	Bluetooth	Gluc. 2.1 nA μM^{-1} /Na ⁺ 63.2 mV dec ⁻¹ /Cl ⁻ 55.1 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Wearable sheet	Laser writing	Sweat	Cortisol	MIPs (a kind of receptor) on FET	PEDOT: PSS/MSM	Drain current measurements	Wire	2.68 μA dec ⁻¹	1 pg/mL		
	Flexible sponge	E-beam deposition	Sweat	Sweat volume	Capacitance change	Silicone rubber and Cu	LCR analysis	Inductive coupling	N.A.	N.A.		
	Electronic skin	MEMS fabrication	Sweat	Glucose/ Lactate/ UA/Urea	Coupled piezo-enzymatic effects	ZnO	Piezoelectric impulse measurement	Wire	N.A.	Gluc. 0.02 mM L ⁻¹ /UA 0.01 mM L ⁻¹ /Urea 0.5 mM L ⁻¹		
Tattoo technology	Electronic skin	MEMS fabrication	Sweat	Glucose/ Urea/pH/ NH ₄ ⁺	Enzyme base/ ISE	MDB-TTF-CNT/rGO/ h-Ni	Voltammetry	Bluetooth	Gluc. 0.1 mV M ⁻¹ /Urea 60.0 mV dec ⁻¹ /pH 55.3 mV pH ⁻¹ / NH ₄ ⁺ 60.3 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Tattoo	Thick-film screen printing	Sweat	pH	ISE	Carbon	Voltammetry	Wire	50.1 mV pH ⁻¹	N.A.	Simple fabrication, Low-cost, good body-compliant	Temporary, low sensitivity, easily contaminated
	Tattoo	Screen printing	Sweat	Na ⁺	ISE	Tattoo paper	Potentiometry	Bluetooth	60.41 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Tattoo	Screen printing	Sweat	Glucose	Enzyme base	Tattoo paper	Amperometry	Wire	23 nA μM^{-1}	3 μM		
	Tattoo	Screen printing	Sweat	Alcohol	Enzyme base	Tattoo paper	Amperometry	Bluetooth	0.325 nA μM^{-1}	N.A.		
	Tattoo	Screen printing	Sweat/ ISF	Alcohol/ Glucose	Enzyme base	Tattoo paper	Amperometry	Bluetooth	Alcoh. 0.375 nA μM^{-1} /Gluc. 14.7 nA μM^{-1}	N.A.		
Microfluidic technology	Tattoo	E-beam deposition	Sweat	Glucose	Enzyme base	Au IDE	voltammetry	Wire	130.4 mA mM ⁻¹	N.A.		
	Skin patch	Soft lithography	Sweat	Glucose/ Lactate/ pH/ Chloride	Colorimetric	PDMS	Colorimetric analysis	NFC	N.A.	N.A.	Easy sweat collection	Complex fabrication, low sensitivity
	Skin patch	E-beam deposition	Sweat	Chloride	Impedence change	PDMS	Impedence analysis	NFC	N.A.	N.A.		
	Skin patch	Roll-to-roll printing	Sweat	Glucose/ Na ⁺ /K ⁺	Enzyme base/ ISE	PET	Amperometry	Bluetooth	Gluc.1.0 nA μM^{-1} /K ⁺ 51.3 mV dec ⁻¹ /Na ⁺ 56.2 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Skin patch	Laser engraving	Sweat	UA/ Tyrosine	Enzyme base	PI	Voltammetry	Bluetooth	UA 3.50 μA μM^{-1} cm ⁻² /Tyr.0.61 μA μM^{-1} cm ⁻²	UA 0.74 μM / Tyr.3.6 μM		
	Skin-worn microchip	MEMS fabrication	Sweat	Na ⁺ /K ⁺	ISE	PDMS	Potentiometry	Bluetooth	Na ⁺ 66.7 mV dec ⁻¹ /K ⁺ 80 mV dec ⁻¹	N.A.		
	Bandage	Electroplating	Sweat	Sodium chloride	ISE	PI	Potentiometry	RFID	0.3 mV mM ⁻¹	N.A.		

Tabla 1: Tipos de sensores portables para el análisis del sudor según la técnica tecnológica empleada. [75]

Por otro lado, se encuentran los sensores de sudor que aplican la detección óptica. Este método resulta de gran interés al ser simple y de bajo coste. Para llevarlo a cabo se emplean técnicas de transducción ópticas tales como la luminiscencia, la fluorescencia o la colorimetría. Esta última es una técnica ampliamente usada en la sensorización portable. Un ejemplo de ello es un estudio

que se llevó a cabo un sensor flexible compuesto por elastómeros de silicona para la medición del cloruro y pH gracias al uso de tintes colorimétricos. También se consiguieron medir las concentraciones de lactato y glucosa de la misma manera incorporando enzimas con reactivos cromo génicos [55].

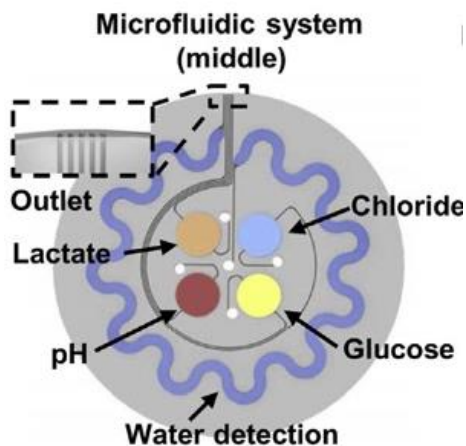


Ilustración 13: Esquema de un parche que aplica la colorimetría para el análisis del lactato, la glucosa, creatinina, pH, y el cloro en el sudor [55].

En resumen, los estudios más recientes que han incorporado sensores de sudor han conseguido demostrar su eficacia a la hora de monitorizar de forma continua y no invasiva los diferentes biomarcadores presentes en el sudor, con los que se consigue información relevante del estado de salud del paciente. Aun así, siguen existiendo retos en este campo de sensado. El principal de ellos se trata de conseguir obtener muestras de sudor suficientes para esta monitorización, ya que pacientes con un estilo de vida sedentario suele ser un problema. Es por ello por lo que se han desarrollado técnicas como la iontoforesis, aunque también es necesario el desarrollo complementario de sensores de sudor con una alta sensibilidad capaces de trabajar con cantidades de sudor mínimas. Otro reto importante que se presenta es en relación con la calibración en tiempo real del sensor, ya que esta suele depender del ritmo de liberación del sudor.

Líquido intersticial

A continuación, se encuentran los sensores para el análisis del líquido intersticial. Este líquido se encuentra alrededor de las glándulas salivares y sudoríparas, así como en la mayoría de la dermis, ya que se presenta en los espacios que rodean sus células. Se trata de un componente de gran interés, ya que contiene múltiples biomarcadores de alta utilidad analítica y una concentración muy similar a la de la que se encuentra en la sangre. Para analizar el líquido intersticial, se pueden aplicar métodos no invasivos y mínimamente invasivos. Estos últimos suelen incorporar el uso de micro-agujas para acceder de forma directa al líquido. En este proyecto se va a centrar el estudio únicamente en los métodos de análisis no invasivos, ya que son relativamente más sencillos de implementar y no requieren de un proceso tan complejo de validación como los invasivos, además de que con ellos el riesgo de infecciones es mucho menor. Existen numerosos proyectos en los que se aplican sensores en formato de tatuaje para el análisis del líquido intersticial, por ejemplo, para la monitorización de la glucosa [57]. Se han desarrollado técnicas de extracción de líquido intersticial no invasivas como la iontoforesis inversa. Esta se ha aplicado en sensores de tatuaje para la detección de glucosa en el líquido intersticial y consiste en aplicar una pequeña cantidad de corriente a través de la epidermis, lo

que provoca que los cationes se muevan al cátodo, llevando a un flujo electro-osmótico del líquido intersticial hacia el cátodo [56]. Se emplean entonces electrodos amperométricos de glucosa y que se disponen directamente sobre este cátodo para la medición de la concentración del metabolito. Los resultados obtenidos resultan positivos al tener una alta correlación con las concentraciones en la sangre y se demuestra que es una técnica no invasiva con mucho potencial para ser aplicada en pacientes con diabetes. Para conseguir investigar en qué medida se puede lograr obtener una alta correlación entre las concentraciones de glucosa en la sangre y en el líquido intersticial se ha desarrollado un sistema que cuenta con canales electroquímicos gemelos y con la técnica de iontoforesis inversa [56]. Los canales electroquímicos hacen uso de ácido hialurónico de alta densidad que es suministrado al líquido intersticial. La función del ácido hialurónico es aumentar la presión osmótica del líquido intersticial e incrementar así la concentración y flujo de glucosa en él, ya que se evita su absorción por los vasos sanguíneos. Con este método de aumento del flujo de glucosa, se pudo establecer una mayor correlación entre la glucosa extraída de la sangre y la obtenida por los canales electroquímicos y la iontoforesis inversa. Cabe destacar que para este proyecto se hizo uso de un sensor que incluía capas ultrafinas de sustrato de plástico y nanoestructuras de oro. Se consiguió desarrollar así un sistema de sensado ultrafino fácilmente acoplable a la piel humana para la monitorización constante de glucosa con una alta correlación a la presente en la sangre.

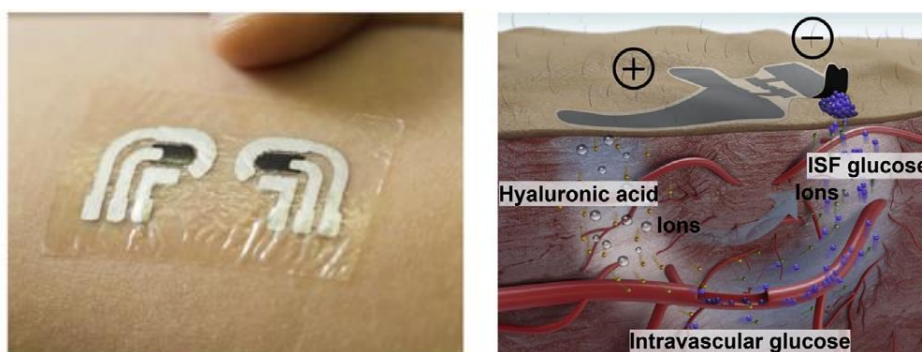


Ilustración 14: (A) Sensor de líquido intersticial en formato tatuaje [57]. (B) Técnica de sensado del líquido intersticial aplicando la técnica de iontoforesis inversa con canales gemelos [56].

Se puede concluir que en los últimos años se han realizado enormes avances para desarrollar sensores cutáneos capaces de monitorizar los niveles de distintos biomarcadores en el líquido intersticial de forma no invasiva. Aun así, queda mucho camino por recorrer. Es necesario encontrar nuevas técnicas de análisis más biocompatibles o adaptar las actuales, ya que el proceso de iontoforesis inversa produce irritaciones en la piel del paciente si se realiza de forma prolongada. La principal solución para ello consistiría en reducir el nivel de corriente que se aplica a la piel de la persona sin afectar a la eficacia del dispositivo. Además, otro de los retos que existe en este campo es reducir el retraso de respuesta de los resultados. En la mayoría de los casos es muy complicado obtener resultados analíticos en tiempo real debido al tiempo que transcurre hasta que los biomarcadores difunden de la sangre al líquido intersticial. Esta mejora en el tiempo de respuesta de los sensores permitiría poder detectar estados graves del paciente como la hipo- e hiperglucemia a tiempo, lo cual no es posible con los sensores presentes en el mercado.

2.3.5 Baterías portables

Hasta ahora, se ha dedicado mucho interés y tiempo de estudio a nuevos métodos de sensorización portables capaces de monitorizar el estado de salud de las personas, pero se ha realizado muy poco esfuerzo en el desarrollo de dispositivos también portables capaces de recolectar y suministrar energía sostenible a estos sensores. Estos dispositivos de alimentación portables permitirían conseguir una gran mejora en la portabilidad completa del sensor, ya que sustituirían a las baterías de características rígidas y voluminosas que suelen ser la opción más popular. Aunque las actuales baterías portables y autónomas desarrolladas dependen de una fuente de energía estable como la temperatura, luz solar o sudor, se encuentran en pleno desarrollo y pueden marcar un antes y después en la creación de sistemas de sensado completamente autónomos. A continuación, se presentan las recientes innovaciones que existen en el campo de baterías portables diseñadas para el uso clínico en particular.

Baterías flexibles

Actualmente, las baterías de litio son los dispositivos de almacenamiento de energía más comúnmente usados en la industria. Esto se debe a que tienen una capacidad de almacenamiento y un rendimiento altos. Es por ello por lo que se ha comenzado a enfocar su desarrollo en formato flexible, lo que sería muy interesante de incluir en la sensorización cutánea. Sin embargo, las baterías de ion de litio no tienen suficiente resistencia a la hora de doblarse debido a los electrolitos de líquido inflamable que contienen, los cuales se descomponen y reducen la flexibilidad del dispositivo. Para hacer frente a esta adversidad, se han desarrollado baterías flexibles con electrolitos en estado sólido combinadas a su vez con textiles o sustratos de polímeros [59], las cuales sí presentan una alta flexibilidad (Ilustración 15(A)). Los estudios demuestran su buen comportamiento en superficies curvas como, por ejemplo, en el codo humano y buenos niveles de rendimiento (Ilustración 15 (B)).

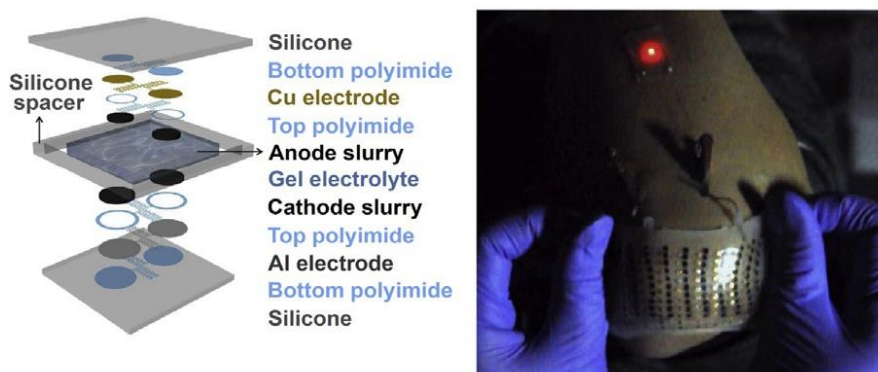


Ilustración 15:(A) Estructura de una batería flexible de litio [59]. (B) Batería flexible aplicada sobre un codo humano.[59]

Células solares

Una prometedora manera de proporcionar alimentación a sensores cutáneos consiste en transformar la energía solar en potencial eléctrico mediante células solares haciendo uso del efecto fotovoltaico. Existen varios estudios publicados alrededor de esta temática, en los cuales se desarrollan células solares flexibles aplicables con una sensorización portable. En uno de ellos se fabricó un dispositivo electrónico auto alimentado aplicando un sistema orgánico fotovoltaico, consiguiendo resultados de potencia positivos [60].

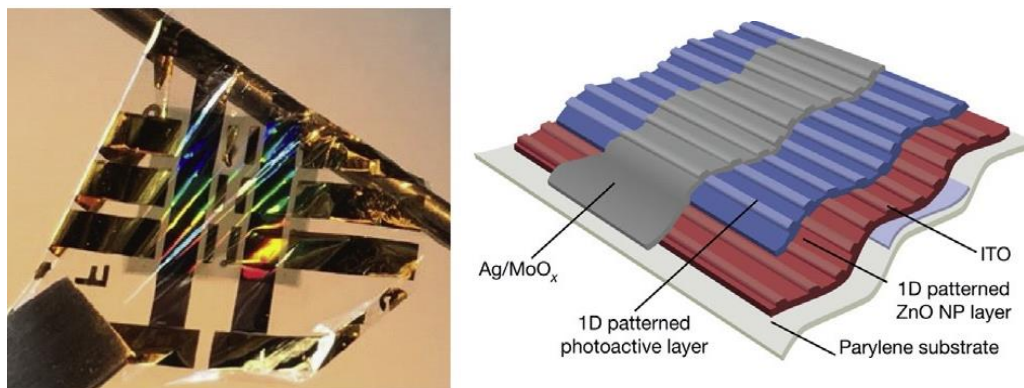


Ilustración 16:(A) Dispositivo fotovoltaico flexible. [60] (B) Dispositivo fotovoltaico orgánico.[60]

Nanogeneradores triboeléctricos y piezoeléctricos

Otra técnica para la fabricación de baterías portables se basa en dos principios físicos ampliamente aplicados en la tecnología de sensores: el efecto triboeléctrico y el piezoeléctrico. Gracias a estos fenómenos, se pueden crear nanogeneradores de energía capaces de alimentar sensores. Los nanogeneradores triboeléctricos producen energía eléctrica a partir de energía mecánica producida por el potencial eléctrico de cargas polarizadas y suelen aplicarse en textiles. En un estudio realizado por la Universidad Politécnica de Xi'an muestra la posibilidad de generar potencia para sensores portables adhiriendo un nanogenerador a los zapatos y abrigo llevados por una persona [60]. La energía producida se obtiene únicamente de la moción de la persona al andar y el dispositivo resulta ser muy estable y eficiente. Por otro lado, los nanogeneradores de tipo piezoeléctrico funcionan de forma similar a los triboeléctricos recolectando energía de la moción de una persona. En un proyecto realizado por la Universidad de Stanford, se fabricó un dispositivo textil que integraba la recolección de energía producida por el efecto piezoeléctrico con la sensorización táctil. Se demostró que la eficiencia del nanogenerador era un 8% superior a la esperada, aunque dependía enormemente de la intensidad con la que la persona realizaba la actividad física y su uso por largos periodos de tiempo queda descartado.



Ilustración 17: Nanogenerador triboeléctrico aplicado sobre la ropa de una persona.[60]

Termoeléctricos

La energía térmica liberada por el cuerpo humano es otro recurso interesante de obtención de energía para sensorización portable. Para ello se utiliza el efecto termoeléctrico y, concretamente, el efecto Seebeck, con el cual se genera una diferencia de potencial al emplear dos materiales semiconductores o metales con diferente temperatura. Los elementos concretos empleados para que se genere este efecto físico son el telurio bien junto con el bismuto o el antimonio. Hace relativamente poco la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia desarrolló el primer dispositivo flexible y portable que aplica el efecto termoeléctrico y permite su uso durante periodos de tiempo largos [61]. Además, al encontrarse el sujeto en un ambiente frío, se logran resultados mayores. Estos resultados aumentan considerablemente cuanto mayor sea la actividad física realizada por la persona (Ilustración 18(B)).

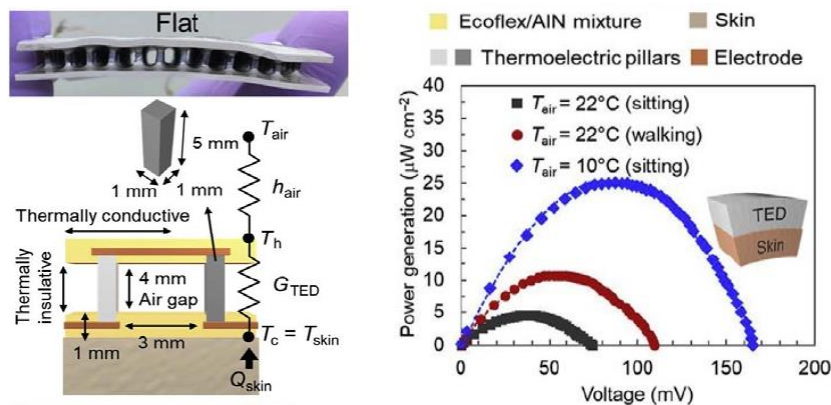


Ilustración 18:(A) Esquema de dispositivo portable termoeléctrico [61]. (B) Resultados obtenidos de un dispositivo termoeléctrico según el nivel de actividad física realizada [61].

Híbridos

Como ya se ha mencionado en los tipos de baterías portables anteriores, una de las principales limitaciones que tienen estos dispositivos es la poca densidad de potencia que soportan, por lo que surge la necesidad de combinar distintas baterías portables y desarrollar un sistema de alimentación híbrido. En un proyecto llevado a cabo también por la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia, se fabricó un sensor textil alimentado con energía obtenida por medio de baterías solares y nanogeneradores triboeléctricos [62]. De esta manera, se logró convertir energía proveniente tanto de la luz como de la moción humana y almacenarla en supercondensadores integrados en un formato portable.



Ilustración 19:Textil de alimentación híbrido. [62]

Biocombustible

Por último, es importante hablar sobre las baterías de biocombustibles, las cuales están en el punto de mira en la actualidad para la facilitación de sistemas de sensado completamente autónomos. Se puede decir que las células de biocombustible consiguen cerrar el ciclo de sensado que inicia el sensor cutáneo, ya que el biomarcador de interés no solo es monitorizado por el sensor, sino que también se emplea para permitir que este proceso ocurra. Uno de los biomarcadores más frecuentemente usados como biocombustible es el lactato que, como ya se ha explicado anteriormente, es muy abundante en el sudor. Además, puede oxidarse formando piruvato de forma sencilla aplicando enzimas, lo cual es el aspecto clave para las baterías de biocombustible, ya que con esa energía química que se libera en el proceso de oxidación se puede generar energía eléctrica. Existen células de biocombustible con un formato de tatuaje que aplican métodos invasivos y no invasivos. Las invasivas han demostrado no ser del todo biocompatibles, ya que generan irritaciones en la piel del paciente. En cambio, las células de biocombustible no invasivas no presentan ese problema de biocompatibilidad y son por lo ello muy atractivas. En la Ilustración 20 se puede observar un dispositivo no invasivo flexible que trabaja con el lactato del sudor junto y su respectiva encima lactato deshidrogenasa para su oxidación, generando así biocombustible [63]. Para lograr que el dispositivo pueda ser adherido a la piel, se usaron cables en forma de serpentina para unir los electrodos. Así, se consiguió distribuir las tensiones que podían producir cortocircuitos en el dispositivo. Los resultados obtenidos resultan muy prometedores, ya que se consiguieron obtener densidades de potencia de hasta 1.2mW por cm^{-2} , valores suficientes para alimentar dispositivos electrónicos de bajo consumo como diodos emisores de luz. La estabilidad de la célula de biocombustible fue muy aceptable, por lo que la aplicación de este tipo de baterías en aplicaciones clínicas resulta muy prometedora. Aun así, los resultados dependen en gran medida de la forma física del paciente.

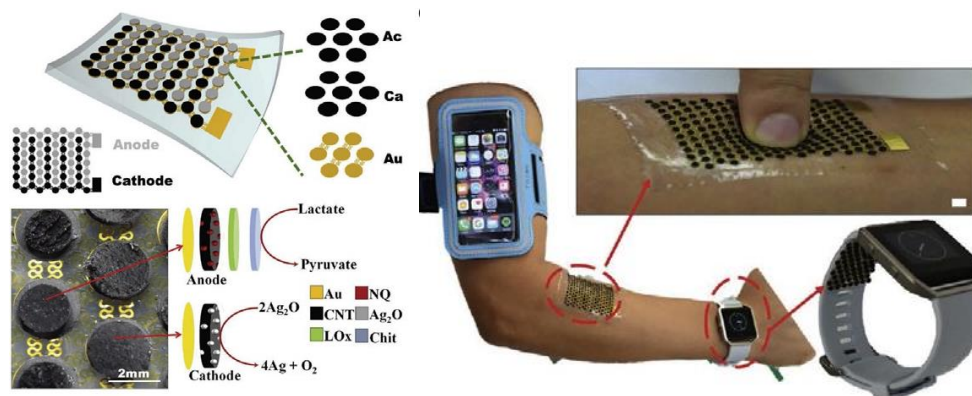


Ilustración 20: (A) Célula de biocombustible epidérmica con el lactato como biocombustible [63]. (B) Célula de biocombustible epidérmica portada por una persona.[63].

Capítulo 3. MARCO TEÓRICO

La piel es el órgano encargado de proteger al cuerpo y proporcionar al ser humano las sensaciones del tacto y el calor, lo que le permite percibir cambios en el ambiente como por ejemplo de presión o temperatura, además de poder distinguir distintos tipos de texturas y formas. En la ingeniería de sensores cutáneos, el principal objetivo que se persigue es la creación de materiales y dispositivos que imiten las características estructurales y mecánicas de la piel. De esta manera, se consigue un íntimo contacto entre la superficie cutánea y el sensor, asegurando una alta comodidad y una señal sin ruido.

Para ello, es imprescindible estudiar de forma detallada este órgano para conocer su anatomía. Además, también es necesario investigar sobre la inmunología del sistema tegumentario, lo cual es clave para saber qué materiales y técnicas resultan biocompatibles y, por el contrario, cuáles no se deben implementar. Por último, también se mencionan los parámetros de interés con los cuales se puede realizar un análisis de las diferentes

3.1 Sistema tegumentario

3.1.1 Anatomía e inmunología

La piel es el órgano humano de mayor superficie y se encuentra en contacto directo con el medio exterior. Supone una barrera física contra la invasión de agentes patógenos y sustancias externas. La piel, además, es un microbioma compuesto por diversos tipos celulares que participan en la acción de defensa del organismo mediante la iniciación o regulación de la respuesta inmunitaria. Esta función la desempeñan los queratinocitos, células dendríticas, mastocitos, células endoteliales y células reclutadas, como linfocitos T. El sistema tegumentario, es decir la piel junto con las uñas, pelo y glándulas sebáceas y sudoríparas, conforma el sistema inmunitario cutáneo.

La piel se compone de tres estructuras principales, la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es la capa más externa y resistente y se encuentra en contacto con el medio externo. Las principales células que componen la epidermis son los queratinocitos. La dermis conforma el 90% de la piel. Es la capa intermedia y está formada principalmente por colágeno y elastina, lo que proporciona la flexibilidad a la piel. En la dermis se pueden encontrar mastocitos y células dendríticas entre otras células. En esta estructura se encuentran las terminaciones nerviosas, las glándulas sudoríparas y sebáceas y los folículos pilosos. La hipodermis es la capa más interna y se compone de grasa, actúa como reservorio, almacenando energía, y como protección para los huesos y músculos.

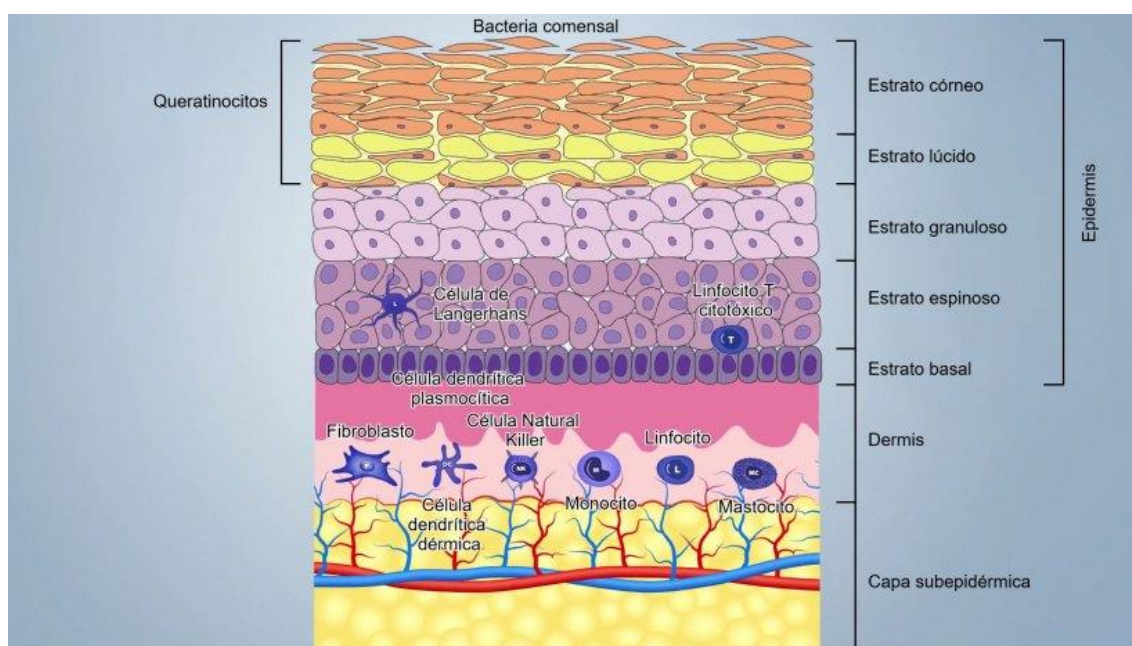


Ilustración 21: Esquema de las capas de la piel. [56]

El líquido en el que se encuentran dispersas las células se denomina líquido intersticial. Su composición se basa en agua, aminoácidos, ácidos grasos, coenzimas, hormonas, neurotransmisores, sales y productos celulares. La composición del líquido intersticial y la sangre es prácticamente la misma ya que ambas intercambian sustancias continuamente a través de las paredes celulares. Alrededor del 60 -70 % de los componentes se encuentran en ambos fluidos. Dada esta similitud, se puede verificar que la mayoría de los biomarcadores sanguíneos también se encuentran en el líquido intersticial. Esta correlación propone al líquido intersticial como un sustituto perfecto para la monitorización de estos biomarcadores de una forma menos invasiva.

El término biomarcador se define como una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica, es decir, indica un estado biológico. Los biomarcadores se emplean sobre todo para detectar enfermedades o hacer un seguimiento de estas.

3.1.2 Parámetros de interés

Actualmente, los investigadores en el campo del diagnóstico médico se están centrando en el análisis no invasivo de biomarcadores en biofluidos humanos como las lágrimas, la saliva, el sudor y el líquido intersticial en lugar de la sangre, cuyo análisis consiste en realizar procedimientos invasivos comúnmente utilizada para la determinación de un diagnóstico. El análisis no invasivo de dichos biofluidos es atractivo para el monitoreo de la salud personal y ofrece un gran potencial para la detección temprana de diversas enfermedades.

Lágrimas:

Las lágrimas son un biofluido con un rango de pH de 6.5-7.6 y son secretadas por la glándula lagrimal y otras glándulas accesorias. Este líquido contiene una variedad de biomarcadores que incluyen electrolitos, por ejemplo, Na^+ , K^+ y Cl^- ; metabolitos como la glucosa, el lactato y el ascorbato; y proteínas tales como la lisozima, la lactoferrina, la lipocalina y la albúmina.

Los biomarcadores lagrimales se han utilizado para el diagnóstico de enfermedades oculares como la enfermedad del ojo seco y la alergia ocular, pero también para otras más comunes como la diabetes, la fibrosis quística y la enfermedad del Parkinson.

Además, estas sustancias se difunden directamente de la sangre, lo que lleva a una estrecha correlación entre la concentración de biomarcadores en las lágrimas y la sangre. Sin embargo, unas grandes desventajas de recolectar muestras provenientes de las lágrimas son su pequeño volumen, su rápida evaporación, irritación ocular y la falta de líquidos lagrimales de los usuarios que presentan alguna enfermedad ocular como el síndrome de ojo seco.

Saliva

La saliva es un biofluido que se encuentra en la boca con pH ligeramente ácido en un rango de 6.0-7.0 y se secreta por glándulas salivares como la parótida, submandibular y sublingual entre otras. La saliva contiene metabolitos pequeños como la glucosa, el ácido úrico y la creatinina; proteínas como por ejemplo el lactato deshidrogenasa (LDH), la amilasa y la albúmina; y hormonas tales como el cortisol, la testosterona y la progesterona que son biomarcadores alternativos para el diagnóstico médico.

Grandes muestras de saliva son más factibles de conseguir que con otros tipos de biofluidos y, además, es fácil realizarlo de forma no invasiva. Recientemente, los diagnósticos salivales se han utilizado como método alternativo para detectar biomarcadores para diferentes enfermedades, tales como diabetes, enfermedades renales, cáncer, cardiovascular y trastorno mental.

Sin embargo, la concentración de biomarcadores salivales suele ser menor que en la sangre y otros biofluidos no invasivos. Además, las partículas de alimentos, las bacterias y otros contaminantes en la muestra de saliva limitan el rendimiento de este biofluido para realizar un diagnóstico.

Sudor

El sudor es un biofluido con pH en un rango de 4.0-6.8 producido a partir de glándulas sudoríparas. El sudor se excreta a través de microporos en la superficie epidérmica de la piel y se compone principalmente de los electrolitos Na^+ , Cl^- , K^+ y Ca^{2+} ; los metabolitos como el lactato, creatinina, glucosa y ácido úrico; pequeñas moléculas como aminoácidos y cortisol; y proteínas tales como la interleucina, el factor de necrosis tumoral y el neuropéptido que son biomarcadores que proporcionan importante información sobre la salud de un paciente. Por ejemplo, los niveles de sodio, cloruro, lactato y calcio son los indicadores importantes del estado de hidratación, diagnóstico de la fibrosis quística (FQ), estrés y pérdida mineral ósea.

Algunas limitaciones en el análisis del sudor incluyen la variación de la secreción de sudor, ya que esta depende del clima, calor, actividad física, estrés y estímulos químicos. Además de la evaporación de la muestra, la tasa de sudoración y la superficie de la piel. Como en la saliva, la contaminación de la muestra del sudor puede perjudicar a su análisis.

Líquido intersticial

El líquido intersticial (ISF) es un líquido extracelular que rodea a todas las células del cuerpo. El ISF contiene electrolitos como, por ejemplo, Na^+ , Mg^{2+} , K^+ y Ca^{2+} , los metabolitos glucosa, etanol y cortisol y proteínas que se difunden desde el endotelio capilar. La gran mayoría de las

concentraciones de analito en el ISF son similares a las concentraciones de plasma sanguíneo, lo que lleva a una correlación fiable entre el plasma sanguíneo y el ISF.

Para obtener muestras del ISF es un gran reto, dado que el líquido se encuentra en el intersticio, es decir, debajo de la capa exterior de la piel y no tiene ninguna manera natural de salir. Hoy en día se han usado métodos mínimamente invasivos con microagujas en parches con los cuales han conseguido obtener muchas muestras.

Cabe destacar que al elegir en qué biofluido medir tal biomarcador, es importante estudiar la correlación entre la concentración de analito en dicho biofluido y en las muestras tradicionales. Por ejemplo, en el sudor hay una concentración de glucosa muy pequeña y si un paciente se encuentra en un estado de hipoglucemia severa el sensor no lo sería capaz de detectarlo con facilidad, lo que supondría un riesgo para el paciente. Asimismo, es esencial estudiar el entorno y los objetivos del sensor a la hora de escoger el biofluido sobre el cual realizar el análisis.

Capítulo 4. PLANTEAMIENTO DEL SENSOR

Detectar el nivel de lactato en sangre es de primordial importancia para conocer el estado de salud del paciente, sobre todo cuando este sufre un cuadro metabólico de acidosis láctica dado en situaciones donde se reporta un déficit de oxígeno. El desarrollo de nuevas técnicas ha proporcionado nuevos métodos de detección, los cuales se podrían emplear para el diseño de nuevos sensores no invasivos que puedan ser implementados en centros médicos o en unidades de cuidado intensivo. A continuación, se desarrollarán dos propuestas de sensores basados en la medición del nivel de lactato de manera no invasiva. Además, también se proponen una propuesta de baterías portable para su integración junto al sensor para desarrollar un sistema de sensorización completamente autónomo, portable y capaz de funcionar de forma continua.

4.1 Lactato

El lactato es uno de varios metabolitos producidos en la fase anaeróbica de la glucólisis y su monitorización continua por medio de un sensor portable sería realmente ventajosa tanto para el diagnóstico y evolución de enfermedades, así como para el monitoreo continuo en cirugía o estudios de fisiología del ejercicio.

Los niveles altos de lactato en el cuerpo son indicativos de deficiencia en oxígeno o condiciones que resultan en un exceso de producción o una eliminación insuficiente de la sal del metabolismo. Esto puede desencadenarse por una alteración del equilibrio ácido-base en el cuerpo (acidosis láctica). Algunas de las condiciones de salud que causan el aumento de los niveles de lactato son isquemia, sepsis y choques sépticos, enfermedades hepáticas, insuficiencia orgánica, accidente cerebrovascular y diferentes tipos de cáncer. Asimismo, la acidosis láctica puede ser el resultado de errores innatos en el metabolismo.

El lactato es una molécula creada continuamente en el cuerpo, la cual es empleada en las unidades de cuidados intensivos (UCI) como indicador del empeoramiento de la salud de un paciente. Asimismo, la correlación entre las concentraciones elevadas de lactato y la mortalidad hospitalaria está firmemente establecida tanto en cuidados intensivos como en el departamento de emergencias. Cuanto mayor sea el nivel de lactato, peor será el estado de salud del paciente. Además, los estudios han demostrado que, si el lactato se elimina en un corto período de tiempo de aproximadamente 24 horas, es mucho más probable que el resultado sea positivo. Estas mediciones de lactato proporcionan a los médicos información sobre el metabolismo celular del paciente y la gravedad general de su enfermedad, especialmente en pacientes con sepsis o traumatismos. De la misma forma, conocer los niveles de lactato de forma continua en el transcurso de una operación puede ser de gran ayuda para observar cómo se está comportando el metabolismo durante el proceso.

Los niveles de lactato pueden cambiar muy rápidamente, por lo que las mediciones deben tomarse regularmente para que los resultados se mantengan precisos. Sin embargo, hoy en día en los hospitales, el lactato se mide extrayendo sangre arterial o venosa, para lo cual se realiza un procedimiento bastante invasivo que puede conducir a infecciones. Debido a este riesgo, los médicos no suelen medir los niveles de lactato con mucha frecuencia y pueden no ser conocedores de los aumentos de su concentración en un paciente.

Se han hecho intentos para medir el nivel de lactato tanto de forma mínimamente invasiva en el líquido intersticial como no invasiva en los fluidos corporales humanos, incluyendo lágrimas, saliva y sudor. Cuanto menos invasivo sea el sensor, menores riesgos de infección se correrán y más fácil será el desarrollo del sensor, ya que el proceso de evaluación externa realizado por un comité ético resultará más sencillo. Es por ello por lo que el sudor es un medio interesante para monitorizar los niveles del lactato de una persona, ya que, como ya se ha mencionado anteriormente, se trata de un fluido corporal de fácil acceso que puede proporcionar información importante sobre las condiciones fisiológicas humanas con una concentración aproximada de entre 20 y 60 mmol/L.

En la UCI obtener muestras de sudor puede suponer un obstáculo, ya que el paciente no suele liberar altos volúmenes de sudor al no realizar actividad física. Para superar este desafío se ha usado la técnica de la iontoforesis inversa en distintos proyectos y artículos de investigación. Su proceso ya se ha explicado en anteriores apartados: implica aplicar una corriente eléctrica baja entre dos electrodos sobre la piel, la cual será un estimulante agonista de las glándulas sudoríparas. En la iontoforesis se usa un agente inductor del sudor como la pilocarpina, la cual se administra a través de una capa de hidrogel en la piel (glándulas sudoríparas) para generar sudor. Por lo tanto, esta técnica permite liberar sudor en cualquier lugar conveniente del cuerpo de forma no invasiva y bajo demanda. Por el contrario, la iontoforesis inversa se basa en invertir el flujo osmótico del líquido subdérmico mediante la aplicación de corriente a través del hidrogel, sin introducir ninguna molécula de fármaco. Este sistema no causa ningún malestar o sensación de quemadura en el paciente, además de no producir irritaciones.

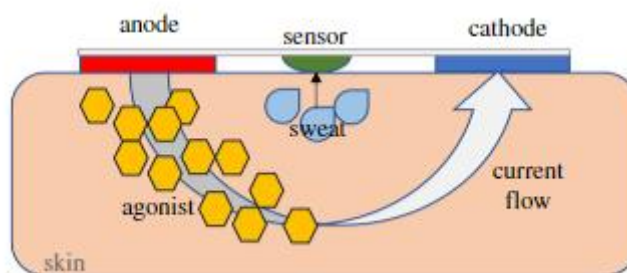


Ilustración 22: Proceso de iontoforesis inversa [19]

4.2 Estudio del entorno

La detección del nivel de lactato de una manera rápida, eficaz y no invasiva es de vital importancia, sobre todo en el ámbito médico. En las unidades de cuidado intensivo el lactato es uno de los parámetros de sumo interés ya que es un indicador *in-vivo* del estado de salud del paciente.

El lactato juega un papel crucial en el metabolismo anaeróbico del ser humano. En situaciones en las que se reporta un déficit de oxígeno, la producción de lactato aumenta pudiendo generar así graves problemas como hemorragia, fallo respiratorio, isquemia, fallo renal, enfermedades hepáticas, sepsis, hipoxia tisular o meningitis debido a la acidosis láctica.

La monitorización continua del lactato es imprescindible para la evaluación y diagnóstico de pacientes en estado crítico. Un paciente sano debería tener una concentración de 0.5-1 mM, mientras que un paciente en estado crítico puede llegar a sobrepasar los 4 mM. El lactato es absorbido de forma natural a una velocidad de 320 mM/L/h por el hígado, el cual lo metaboliza

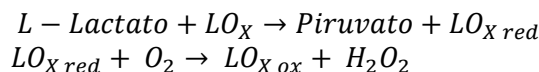
y lo reconvierte en ácido pirúvico. La concentración de lactato aumenta cuando la tasa eliminada es menor que la tasa producida. Su acumulación puede derivar en un fallo multiorgánico del sistema denominado acidosis láctica. Si la concentración de lactato supera los 5mM supone un pronóstico negativo para la salud del paciente. Se ha demostrado que, disminuyendo esta concentración a base de tratamientos en un margen de 24 horas, las posibilidades de supervivencia aumentan considerablemente.

Tras el ingreso en la UCI se debe medir el nivel de lactato en un tiempo máximo de 3 horas y se debe volver a medir en un tiempo normalizado de 6 horas como máximo. Según diferentes estudios si el tiempo entre mediciones supera las 6 horas, la tasa de supervivencia de pacientes decrece notablemente.

4.3 Propuestas de sensores

La biodetección es un mecanismo empleado para detectar biocompuestos a través de la monitorización de los cambios físicos, químicos y biológicos que estos causan. Las enzimas son la forma natural de catálisis más eficiente. Los biosensores basados en enzimas son biocompatibles y además proporciona una respuesta rápida, simple y con un alto grado de especificidad. Las dos enzimas más empleadas para la detección y monitorización del lactato son LOx (L-Lactato oxidasa) y LDH (Lactato deshidrogenasa). Estas enzimas consumen el reactivo electro-reactivo para generar una nueva especie electro-reactiva la cual pueda ser monitorizada para correlacionar la respuesta obtenida con la concentración de analitos.

La enzima LOx cataliza la oxidación aeróbica del lactato en PA (ácido pirúvico). En esta reacción química se libera peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual será oxidado posteriormente para así restaurar la concentración de oxígeno y obtener una respuesta proporcional.



La enzima LDH cataliza el lactato en PA, a través de la nicotinamida adenina dinucleótido (NDA^+), un factor de la LDH.



Existen dos maneras para medir la cantidad de lactato a través de la LDH en una situación de déficit de oxígeno. Mediante la oxidación de NADH junto con PA o a través de la reducción de la NAD^+ .

Para poder medir este metabolito, se han desarrollado diversas técnicas de detección entre las que destacan los sensores electroquímicos y los sensores ópticos debido a su bajo coste, al pequeño tamaño y a su gran efectividad.

4.3.1 Sensor óptico

La primera propuesta de sensor se basa en la detección óptica de los niveles de lactato a través de la electroluminiscencia.

La detección óptica es una de las herramientas más destacadas en el bioanálisis, ya que es un método no invasivo que no causa ningún daño al paciente. Los sensores ópticos se basan en la

transferencia de fotones eliminando de esta manera la necesidad de la conexión transcutánea. Los sensores óticos de lactato se pueden clasificar en dos grupos según la tecnología integrada: sensores basados en las medidas fluorométricas y los basados en la electroquimioluminiscencia. La electroquimioluminiscencia es una técnica muy útil y versátil, además de tener un alto grado de sensibilidad y una instrumentación simple, lo que convierte a este tipo de sensores en “low-cost”. Sin embargo, la electroquimioluminiscencia no se suele emplear a pesar de sus grandes ventajas debido a la complejidad de la química y el tiempo de estabilización de la reacción entre los reactivos y la muestra.

En los sensores electroquimioluminiscentes, los fotones producidos por la relajación de las moléculas excitadas en una reacción electroquímica son recolectados y analizados. La intensidad del fotón está directamente relacionada con la concentración de los reactivos que intervienen en la reacción electroquímica. Esta técnica se emplea en sistemas enzimáticos de LOx/peroxidasa/luminol y LDH/NADHbioluminiscentes junto con distintos tipos de optodos. Este tipo de biosensores se basa en la reacción entre el peróxido de hidrógeno y el luminol producido en las reacciones enzimáticas. Cuando el lactato se oxida bajo las condiciones de catálisis de LDH inmovilizada y PA oxidasa (PyOD) empleando NAD⁺ como coenzima, se produce H₂O₂ electroactivo, el cual amplifica la electroquimioluminiscencia del luminol facilitando así la detección de lactato.

Cabe mencionar que la electroquimioluminiscencia funciona únicamente bajo una serie de condiciones químicas predeterminadas, como la temperatura o el pH. Se necesita un pH alcalino, es decir, un pH entre 8.5 y 9 para que el peróxido de hidrógeno reaccione con el luminol, ya que la emisión de luz decrece a valores más neutrales obteniendo así la actividad enzimática óptima.

4.3.2 Electroquímico.

La segunda propuesta es un sensor electroquímico flexible que utilizará la técnica de amperometría enzimática para medir la concentración del lactato en el sudor. Además de utilizar la conexión BLE para la transmisión y visualización de datos. En primer lugar, es necesario saber los principios básicos de estos sensores, después se comentarán posibles materiales que se podrán utilizar para su diseño, por último, se propone un esquema electrónico para su desarrollo, transmisión y visualización de los datos.

Los sensores electroquímicos son un tipo de sensor químico. Es un dispositivo que transforma información química generada a partir de una reacción química en una señal eléctrica. Este sensor está constituido por dos partes principalmente:

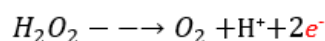
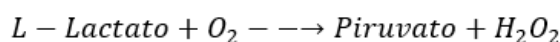
- Receptor: realiza el reconocimiento molecular o iónico e interacciona selectivamente con un determinado componente de la muestra.
- Transductor: traduce la interacción química y la transforma en una señal eléctrica para que pueda ser procesada.

Los sensores electroquímicos destacan por su simplicidad, bajo coste, gran sensibilidad y selectividad, además de realizar un análisis rápido de las muestras, en especial de las concentraciones de los analitos. En el receptor se obtiene una señal analítica a partir de una interacción electroquímica entre el analito y el electrodo. Esta interacción se realiza mediante tres técnicas: voltamétricas, potenciométricas y amperométricas. En este proyecto nos centramos en los amperométricos dado que ha sido el método que más éxito ha tenido, aunque

sería interesante probar con las otras dos técnicas y comparar cuál de las tres proporciona mejores resultados.

En esta técnica utilizaremos un biorreceptor enzimático. En este tipo de biorreceptor hay que tener en cuenta, en la preparación del biosensor enzimático, en especial la estabilidad de las enzimas. Esta estabilidad depende tanto del tiempo de vida de la enzima como de la desactivación o inhibición de esta por las condiciones a las que se somete durante la preparación y uso del dispositivo. Con el objeto de evitar la desactivación o inhibición de la enzima, se recurre a la inmovilización de la misma sobre la superficie del sensor, siendo ésta una de las estrategias más empleadas. Los principales modos de inmovilización que permiten conservar la actividad enzimática incluyen el encapsulamiento, la inmovilización covalente o la mutagénesis. Esta inmovilización se ha conseguido gracias a material insoluble, que generalmente contiene soportes hechos de polímeros naturales como el quitosano.

La reacción química que va a tener lugar para obtener la concentración es una reacción redox. Primero tendrá lugar una oxidación del lactato en la enzima lactato oxidasa (LOx). El producto de esta reacción será piruvato y peróxido de hidrogeno que será el producto que vamos a utilizar para medir la concentración. Después se utilizará un catalizador en el cual se aplicará un potencial para oxidar el peróxido de hidrógeno que nos dará los siguientes productos:



Estos 2 electrones nos darán la corriente que será proporcional a la concentración del lactato. Los sensores electroquímicos de sudor suelen utilizar tres electrodos fabricados sobre un sustrato flexible. Estos electrodos son el electrodo de trabajo, el contador y el electrodo de referencia. El electrodo de trabajo es donde las enzimas están inmovilizadas. El electrodo de referencia tiene un electro potencial conocido y estable. El electrodo de referencia más utilizado está compuesto de Ag/AgCl con potenciales definidos que van desde +0,20 a +0,25 V. El electrodo contador es donde se va a aplicar la amperometría y tendremos nuestro transmisor.

El biosensor amperométrico de lactato detecta la corriente aplicando un voltaje específico entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia y la corriente medida es proporcional a la concentración de analito en la solución para su análisis. En nuestro caso la corriente fluye entre el electrodo de trabajo y el contador. Para esta medición utilizaremos un potencióstato que es un dispositivo eléctrico que controla la diferencia de voltaje entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia ajustando el voltaje del contador. Como resultado mide los electrones que se han producido en el electrodo de trabajo, los cuales son proporcionales a la concentración de la muestra. En comparación con las otras técnicas, el tipo amperométrico puede medir simultáneamente múltiples sustancias y refleja contenido del analito intuitivamente. Se suelen utilizar materiales férricos como el azul de Prusia como mediadores para conducir los electrones.

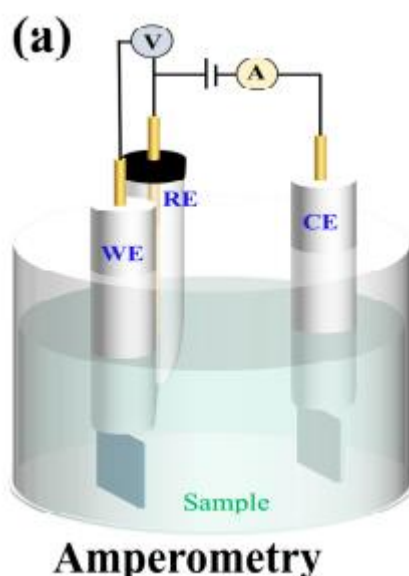


Ilustración 23: Esquema con los electrodos de trabajo, referencia y contador en la técnica de Amperometría [15].

No obstante, las enzimas que utilizan pueden verse afectadas fácilmente por factores como la temperatura o el pH. Además de que pueden ser degradadas por un almacenamiento inapropiado lo que afecta en la sensibilidad y en el uso a largo plazo del sensor. Por esa razón, hoy en día se están investigando materiales como nanopartículas enzimáticas que en realidad son nanopartículas de oro por ejemplo para que puedan hacer el trabajo de la enzima.

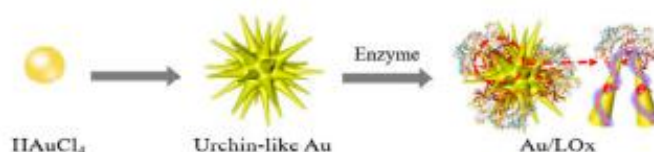


Ilustración 24: Proceso en el que conseguimos que una nanopartícula de oro se comporte como una enzima LOx [9].

Además, el sensor debe estar en estrecho contacto con la piel para una recolección y análisis óptimos de sudor mientras que pueda soportar un uso dinámico y sea cómodo de usar. Por lo tanto, para este propósito, se prefieren los sensores flexibles portátiles (WFS). Asimismo, los avances recientes en WFS han visto la introducción de un proceso de procesamiento de señales integrado e integrado para el análisis de datos en tiempo real y la transmisión inalámbrica a una computadora o dispositivo inteligente.

Al considerar la fabricación de WFS, los materiales y métodos de fabricación deben ser capaces de producir sensores y circuitos altamente sensibles, selectivos, flexibles y biocompatibles a escala micro y nanométrica. Los materiales para el sustrato flexible utilizado para la base de WFS han incluido muchos polímeros que son dañinos a la piel como la poliimida. Por lo tanto, es importante emplear polímeros biocompatibles con la piel humana como el PEDOT o el PET que últimamente están siendo investigados para dichos objetivos. De la misma forma, se han usado en las bases de los electrodos materiales como nanofibras o nanopartículas de oro y plata y nanomateriales como los nanotubos de carbón para mejorar el rendimiento del sensor aumentando la sensibilidad, la robustez y la selectividad. Además, estos materiales han permitido que niveles bajos de glucosa en el sudor que de normal son difíciles de detectar,

puedan ser medidos. Asimismo, se han usado nanomateriales como nanofibras de óxido de titanio estructuradas para obtener una respuesta más rápida.

Por último, para la transmisión y recolección de datos, proponemos usar la comunicación inalámbrica del BLE debido a sus menores costes de instalación, buena compatibilidad y menos requisitos de hardware que otros protocolos de red como Wi-Fi o ZigBee. Creando un sistema similar al de la Ilustración 25 para poder procesar y transmitir esos datos inalámbricamente por BLE. Aunque es necesario investigar si es más factible hacer por BLE que por otra conexión, ya que podría provocar que la actividad de la enzima se desvaneciera. Además, habría que comprobar la calibración para comprobar la repetibilidad y consistencia.

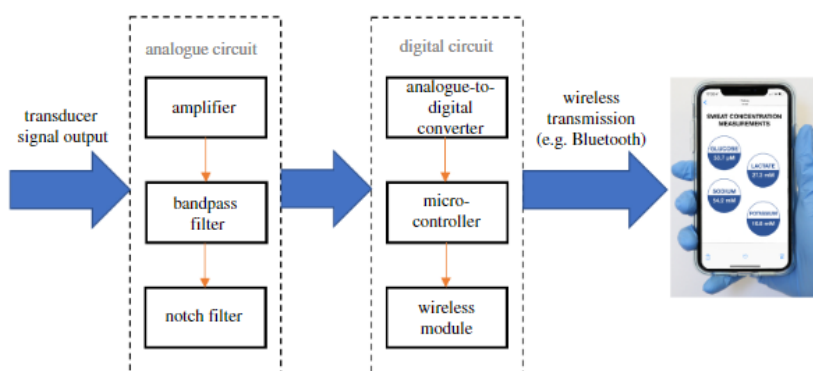


Ilustración 25: Sistema electrónico del procesado y visualización de los datos recolectados por el sensor [19].

Con toda esta información se podría hacer métodos no invasivos como un sensor “wearable”, parches flexibles, sensores textiles, tatuajes y parches de polímeros adhesivos no invasivos. En estos tipos de sensores realizan la técnica de Screen-printing o Drop coating.

En este tipo de sensor es muy importante encontrar el valor de sensibilidad ya que dependiendo de las condiciones puede variar mucho los resultados. Asimismo, el proceso de calibración es necesario.

Por último, hay que comentar que en estos sensores se podrían hacer distintas celdas con distintas enzimas en las puedan medir distintos biomarcadores como la glucosa, Na^+ o K^+ al mismo tiempo que el lactato. Lo que supondría una gran ventaja a nivel clínico, ya que en un sensor se podría medir varios parámetros.

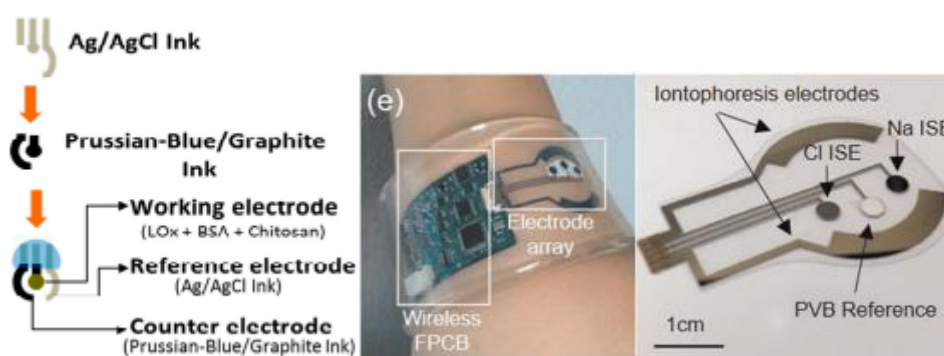


Ilustración 26: Propuesta de sensor parche para la monitorización del sudor. [4]

4.4 Propuestas de alimentación.

A la hora de escoger un método de alimentación portable para nuestro sensor, resulta imprescindible tener en cuenta las características del entorno en el que se va a aplicar, en nuestro caso una unidad de cuidados intensivos. En el apartado 2.3.5 “Baterías portables” se han expuesto los distintos tipos de principios físicos que existen para desarrollar sistemas de alimentación que puedan ser integrado en un sistema de sensorización cutánea autónomo. Es importante analizar y relacionar los distintos parámetros físicos implicados en cada uno de ellos para saber de qué manera pueden verse influenciados por las condiciones que se presentan en el entorno de la UCI.

En primer lugar, resulta obvio descartar los nanogeneradores piezoeléctricos y triboeléctricos, ya que se basan en la generación de energía eléctrica a partir energía mecánica generada por la moción humana. Por lo general, un paciente que se encuentra ingresado en una UCI no puede realizar una actividad física excesiva, por lo que no se conseguiría producir casi energía con tal dispositivo.

Por otro lado, los sensores termoelectricos también se ven afectados por el entorno. En una UCI, la temperatura ambiente es siempre estable y se puede encontrar entre los 22 y los 24 °. Dado que se considera que un paciente tiene fiebre a partir de una temperatura igual o superior a los 38, 3º y una condición de hipotermia con una temperatura inferior a los 36º, puede calcular que la diferencia media entre la temperatura ambiente y la del paciente es de 14 °. Es importante conocer estos valores, ya que un sensor termoelectrico aumenta su efectividad cuanto mayor sea esta diferencia de temperatura. Al presentarse valores tan bajos, el sensor no resulta práctico para aplicarse en una UCI.

Respecto a las células solares, se vuelven a presentar una serie de limitaciones que hacen que su uso sea poco práctico para las exigencias de este proyecto. Estas células producen energía eléctrica a partir de la energía solar proveniente de la luz. En primer lugar, no se puede garantizar que durante el día el paciente vaya a estar expuesto a la luz solar y lo más probable es que al encontrarse en un espacio cerrado esta exposición no se dé. En segundo lugar, uno de los principales objetivos que se persiguen a la hora de desarrollar baterías portables es que estas sean aptas para un uso continuo y por largos periodos de tiempo. Al no existir la posibilidad de recibir luz solar entre el ocaso y la salida del sol, no se podría satisfacer esta necesidad.

Por último, las células de biocombustible presentan características muy adecuadas para su uso en un sistema de sensado portable en un entorno clínico. Presentan una alta portabilidad y resultan muy cómodas de llevar para el paciente. Al hacer uso de reacciones catalíticas en las que están implicadas biomarcadores y sus correspondientes encimas para la oxidación de estas, no se ven influenciados por variaciones en el entorno. La única limitación que se podría presentar sería la falta de volumen de sudor, lo cual dificultaría la obtención de energía. En este caso, se propone hacer uso de la técnica de la iontoforesis inversa ya mencionada anteriormente. Como esta técnica resulta también necesaria para la parte de sensorización, sería fácil acoplarla también a la batería de biocombustible y asegurar un buen rendimiento.

4.4.1 Biocombustible con lactato en formato textil

Para el desarrollo de una batería portable y autónoma se propone hacer uso de una célula de biocombustible textil utilizando el lactato presente en el sudor [76]. Los aspectos clave para desarrollar un sistema de alimentación eficaz y portable son que, en primer lugar, sea capaz de

conseguir un alto rendimiento con un volumen pequeño de sudor y, en segundo lugar, que asegure una alta comodidad tanto para el paciente como para los sanitarios, resistiendo a movimientos de flexión y alargamiento. La mayoría de los estudios actuales que presentan proyectos de células de biocombustible a partir del sudor humano están orientadas a su uso durante la actividad física, ya que de esta manera resulta sencillo recoger altos volúmenes de sudor y, por lo tanto, obtener grandes cantidades de energía y un buen rendimiento. Sin embargo, los resultados que se obtendrían con pacientes ingresados en una UCI serían deficientes, ya que al estar en posiciones estáticas no se obtendrían volúmenes de sudor elevados.

En nuestra propuesta se incluye el desarrollo de una célula de biocombustible con formato de pulsera fabricada en fibras y sencilla de implementar. Este sensor resulta muy innovador frente a los formatos que se encuentran en la mayoría de los proyectos desarrollados en los últimos años, ya que éstos suelen realizarse sobre parches o tatuajes que requieren un proceso complejo de fabricación, por ejemplo, si se requiere algún tipo de método de impresión complejo, como la serigráfica o tridimensional, y en algunas ocasiones resultan voluminosos. En cambio, el hecho de poder aplicar una célula de biocombustible sobre un sensor portable de fibras ofrece una gran comodidad y alta portabilidad tanto para el paciente como para los sanitarios encargados de su atención. La muñeca es una zona del cuerpo muy accesible, ya que el paciente suele tenerla expuesta en cualquier tipo de situación, por lo que la colocación del dispositivo por parte del especialista encargado resulta muy sencilla.

Como ya se ha mencionado, la célula de biocombustible planteada hace uso del lactato presente en el sudor como biocombustible junto con la enzima lactato deshidrogenasa para su oxidación. El sistema con forma de pulsera se compone por seis células idénticas (Ilustración 27). Al conectarlas en serie, se mejora su rendimiento y, además, se consigue un formato de pulsera que como ya se ha mencionado resulta muy práctico. Cada célula consiste en una fibra de nanotubos de carbono con lactato deshidrogenasa basadas en osmio para la oxidación del lactato, una fibra de nanotubos de carbono con bilirrubina oxidasa para la reducción del oxígeno y un textil hidrófilo de sujeción para el almacenamiento del sudor. Este textil de almacenamiento se coloca entre otros dos tipos de textiles: uno hidrofóbico para la absorción del sudor liberado en la piel y uno hidrofílico para la evaporación del sudor que mejora su recogida. Para disminuir la resistencia iónica entre las fibras del ánodo y cátodo tejidas en el textil de almacenamiento del sudor, lo cual aumenta su conductividad, se emplean geles iónicos biocompatibles con alta conductividad.

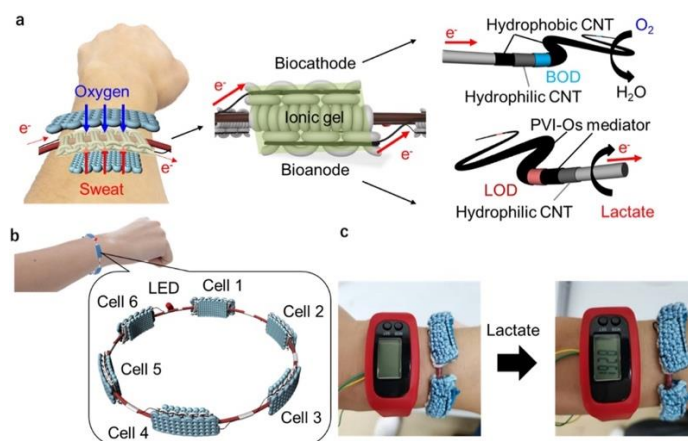


Ilustración 27: Sistema de alimentación portable en formato pulsera compuesto por seis células de biocombustible de lactato [76].

Los tres textiles empleados requieren de un proceso de preparación específico, en el cual se incluye la absorción del gel iónico previamente mencionado. No se entrará en detalle en los demás aspectos, ya que no aportan información relevante sobre el funcionamiento del sensor.

Para la evaluación del rendimiento del sensor se empleó un sistema de tres electrodos usando una referencia de Ag/AgCl en un electrodo contador de platino. Los ánodos del lactato deshidrogenasa se evaluaron en soluciones de lactato con distintas concentraciones, mientras que los cátodos de células de biocombustibles modificadas de bilirrubina oxidasa se verificaron con una solución PBS. El rendimiento de la célula de biocombustible se testeó basándose en el voltaje de la célula conectándola con una resistencia variable con valores entre los 100Ω y 100kΩ. La corriente y la potencia se derivaron del voltaje y la resistencia de la célula.

Tras esta evaluación de rendimiento se pudo concluir que la potencia de salida de la célula estaba altamente influenciada tanto por el bioánodo como por el biocátodo, así como por la conductividad existente entre ellas. Se evaluó su rendimiento óptimo al variar parámetros como el uso del gel iónico o las concentraciones del lactato. Los resultados obtenidos se especifican en la siguiente Ilustración:

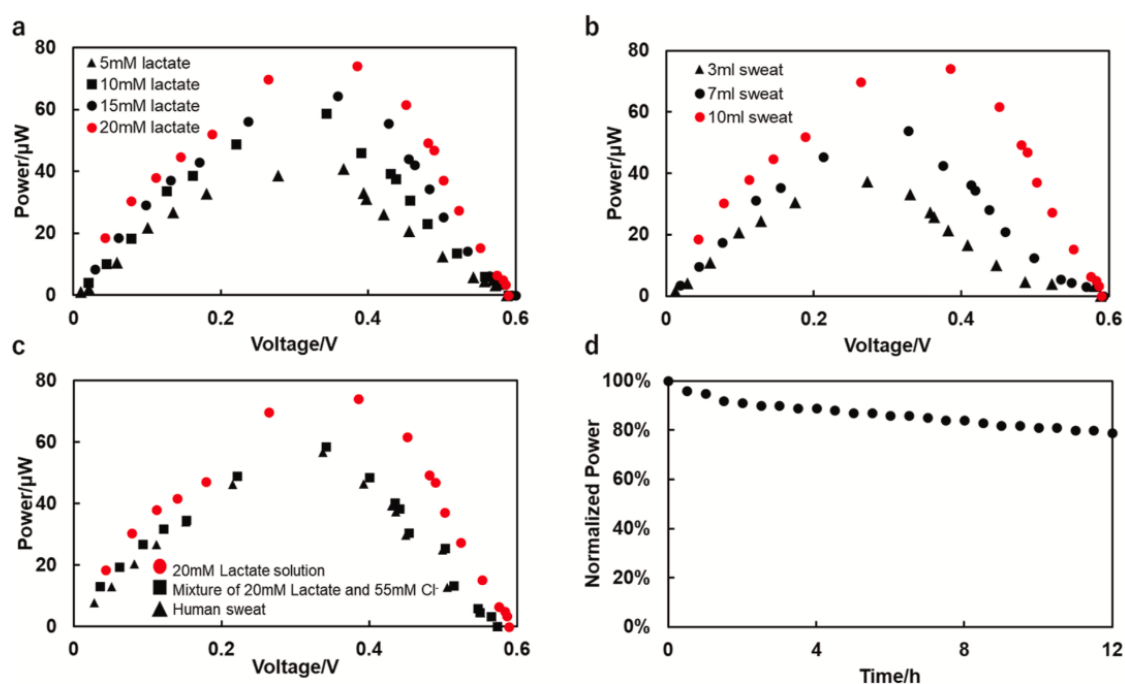


Ilustración 28: Resultados de rendimiento obtenidos. [76]

Como ya se ha mencionado anteriormente, las células catódicas compuestas por la bilirrubina oxidasa y las anódicas basadas en lactato deshidrogenasa fueron cosidas en el textil compuesto por diferentes capas junto al hidrogel iónico. El área del textil en contacto con la piel, es decir, con el sudor, fue de 2cm^2 . Se determinó que el rendimiento del dispositivo aumentó al haber un mayor volumen de sudor o una mayor concentración del lactato en este. Se obtuvo una potencia máxima de $74\text{ }\mu\text{W}$ con 0.39 V al evaluarlo con sudor artificial. El rendimiento fue estable por un periodo de 12 horas.

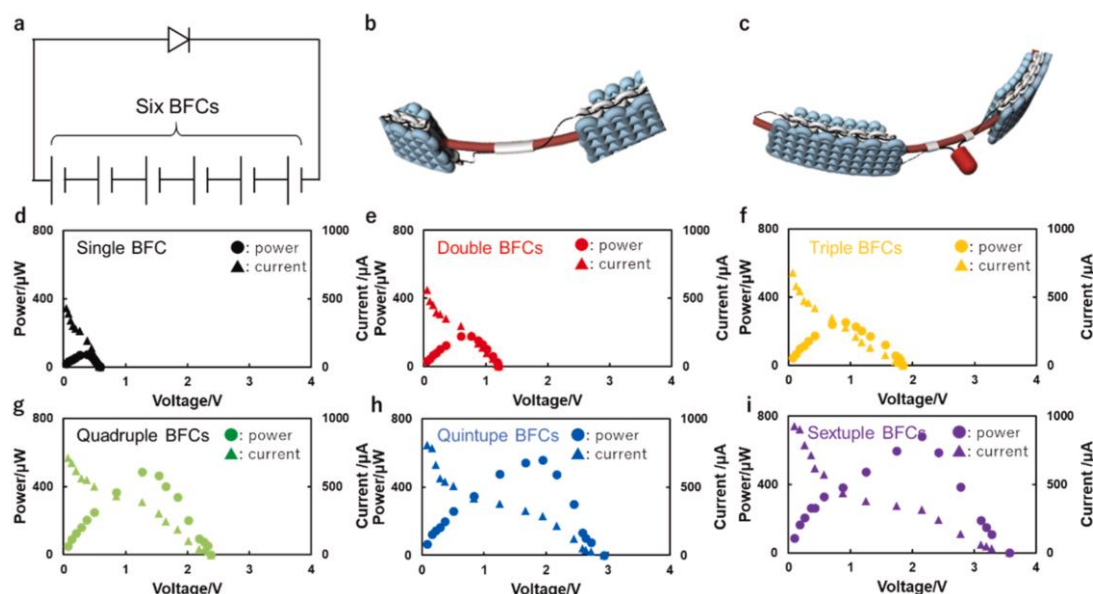


Ilustración 29: Valores de voltaje obtenidos.

En conclusión, se demostró el desarrollo de una célula de biocombustible de alta potencia usando el lactato presente en el sudor como biocombustible. Par mejorar su rendimiento, se aplicaron tres tipos de textiles para la correcta recogida y almacenamiento del sudor. También se demostró que la conexión en serie de las seis células era óptima para el rendimiento del sensor (Ilustración 29). Se obtuvo así una batería portable con una baja resistencia iónica, una alta conductividad y gran portabilidad que fue capaz de generar un voltaje de 2.0 V , suficiente para encender un reloj digital o iluminar un diodo emisor de luz. Por lo tanto, se puede afirmar que su integración en un sistema de sensado cutáneo sería ideal, al diferenciarse completamente de otras técnicas de fabricación de baterías portables basadas en biocombustible.

Capítulo 5. CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO.

Es indudable que ha habido una evolución abrupta tecnológica en el campo de la medicina. En esta evolución hemos pasado de utilizar métodos tradicionales invasivos como cateterización venosa central y periférica, abordaje arterial o sondajes vesicales a métodos no invasivos gracias a la biodetección y sensores los cuales han permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Entre los beneficios destacan los siguientes entre otros:

- Antes, teníamos una “foto estática”. Hoy en día, al contrario que la metodología tradicional, estos sensores han permitido obtener información detallada en tiempo real “24/7” lo que permite predecir y tomar fácilmente decisiones tanto a los pacientes de forma autónoma como a los médicos.
- Gracias a la telemedicina, se puede alertar al médico, pero también al propio paciente y a sus familiares o cuidadores en caso de emergencia.
- Con la monitorización de los pacientes se puede evitar desplazamientos a los centros de salud dado que el médico teniendo estos datos puede ver la evolución de la enfermedad y realizar un diagnóstico y tratamiento personalizado.

Los sensores médicos más utilizados son los parches con micro-agujas que se insertan en el ISF. Estos sensores son muy eficaces y beneficiosos para la salud del paciente, obteniendo buenos resultados. Sin embargo, con la necesidad de mejorar estos sensores mínimamente invasivos entre las desventajas nos encontramos con posibles infecciones dentro de la piel e incluso alergias en el material de los filamentos. Por consiguiente, cuanto menos invasivos mejor. Es por esta razón por la que los sensores no invasivos como los tatuajes, parches sin micro-agujas, e-skin o wearables están emergiendo tanto en la investigación como en su desarrollo.

Para el planteamiento de estos sensores, es imprescindible tener en cuenta el entorno, la zona del cuerpo humano donde se va a implementar (su anatomía e inmunología), el escenario (en nuestro caso la UCI) y tanto las condiciones exteriores (temperatura, ruido, humedad...) como las condiciones de los parámetros del propio paciente (pH, temperatura corporal...). De la misma forma, sería muy interesante hablar tanto con los profesionales sanitarios (médicos, enfermeros...) como pacientes para ver las necesidades que podemos abarcar.

Tras una exhaustiva investigación, nos percatamos de que la forma más sencilla de obtener datos biomédicos es con un sensor cutáneo. Por consiguiente, investigamos los parámetros de interés presentes en la piel que se podían analizar para extraer información relevante de la salud del paciente. De los cuatro expuestos en el proyecto escogimos con el sudor, dado que es el parámetro más fácil de una muestra de un paciente sin provocarle ningún tipo de daño y esfuerzo en la UCI gracias a la iontoforesis reversa.

Asimismo, podemos decir que el sudor juega un papel importante en el monitoreo de la salud y detección de enfermedades. Dado que contiene biomarcadores ricos y claves que pueden proporcionar mucha información fisiológica sobre el cuerpo humano. Hemos podido comprobar la importancia de la sensorización del lactato para comprobar cómo evoluciona un paciente en

riesgo y en las operaciones complicadas, además de observar cómo está actuando su metabolismo.

En este proyecto hemos realizado una investigación documental profunda en torno a la sensorización cutánea (diferentes técnicas, materiales, estructuras, parámetros...). Este factor junto con nuestros conocimientos adquiridos en la carrera nos ha permitido plantear un sistema de sensorización autónomo, eficaz y no invasivo tanto para la sensorización como para la alimentación portable. Estos han sido basados en sensores ópticos y electroquímicos. Incluso en ambas propuestas se han expuesto soluciones a retos y mejoras como la obtención de datos con alta sensibilidad en concentraciones bajas del analito o monitorizar distintos analitos en el mismo sensor.

De la misma manera, sería interesante aplicar conocimientos en algoritmos de aprendizaje que puedan predecir el siguiente parámetro y avisar en caso de emergencia gracias a la gran cantidad de datos que proporcionan los sensores.

Por último, como estudiantes de ingeniería biomédica, este proyecto de investigación nos ha servido para formarnos en ese campo y darnos cuenta de que tiene un gran potencial y que puede mejorar la calidad de los pacientes y la medicina del futuro. Aunque parezca, este campo “ciencia ficción”, no se está tan lejos de conseguir desarrollar un dispositivo que se comercialice y sea el futuro de la monitorización en personas y ayude a la población. Además, pensamos que para desarrollar estos sensores se necesitaría un equipo de profesionales inter-pluridisciplinarios que tengan tanto conocimientos principalmente en electrónica, mecánica, fisiología, medicina, biotecnología, biomedicina y nanotecnología como sentido clínico.

Capítulo 6. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Jia, W., Bandodkar, A. J., Valdés-Ramírez, G., Windmiller, J. R., Yang, Z., Ramírez, J., Chan, G., & Wang, J. (2013). Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration. *Analytical Chemistry*, 85(14), 6553–6560. <https://doi.org/10.1021/ac401573r>
2. Discurso de Ingreso Leído Por, la A. E. (s/f). *Los retos de la química analítica en la iontoforesis reversa*. Www.um.es. Recuperado el 7 de enero de 2023, de <https://www.um.es/acc/wp-content/uploads/Concepcion-Sanchez-Pedren%E2%95%A0%C3%A2o.pdf>
3. Rao, G., Guy, R. H., Glikfeld, P., LaCourse, W. R., Leung, L., Tamada, J., Potts, R. O., & Azimi, N. (1995). *Pharmaceutical research*, 12(12), 1869–1873. <https://doi.org/10.1023/a:1016271301814>
4. Emaminejad, S., Gao, W., Wu, E., Davies, Z. A., Yin Yin Nyein, H., Challa, S., Ryan, S. P., Fahad, H. M., Chen, K., Shahpar, Z., Talebi, S., Milla, C., Javey, A., & Davis, R. W. (2017). Autonomous sweat extraction and analysis applied to cystic fibrosis and glucose monitoring using a fully integrated wearable platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(18), 4625–4630. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701740114>
5. Inam, A. K. M. S., Costa Angeli, M. A., Shkodra, B., Douaki, A., Avancini, E., Magagnin, L., Petti, L., & Lugli, P. (2021). Flexible screen-printed electrochemical sensors functionalized with electrodeposited copper for nitrate detection in water. *ACS Omega*, 6(49), 33523–33532. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04296>
6. Park, H. J., Yoon, J. H., Lee, K. G., & Choi, B. G. (2019). Potentiometric performance of flexible pH sensor based on polyaniline nanofiber arrays. *Nano Convergence*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s40580-019-0179-0>
7. Windmiller, J. R., Bandodkar, A. J., Valdés-Ramírez, G., Parkhomovsky, S., Martinez, A. G., & Wang, J. (2012). Electrochemical sensing based on printable temporary transfer tattoos. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 48(54), 6794–6796. <https://doi.org/10.1039/c2cc32839a>
8. Chung, M., Fortunato, G., & Radacsi, N. (2019). Wearable flexible sweat sensors for healthcare monitoring: a review. *Journal of the Royal Society, Interface*, 16(159), 20190217. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0217>

9. Segev-Bar, M., & Haick, H. (2013). Flexible sensors based on nanoparticles. *ACS Nano*, 7(10), 8366–8378. <https://doi.org/10.1021/nn402728g>
10. Jia, W., Bandodkar, A. J., Valdés-Ramírez, G., Windmiller, J. R., Yang, Z., Ramírez, J., Chan, G., & Wang, J. (2013). Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration. *Analytical Chemistry*, 85(14), 6553–6560. <https://doi.org/10.1021/ac401573r>
11. Laverde Sabogal, C. E., Correa Rivera, A. F., & Joya Higuera, A. Y. (2014). Lactato y déficit de bases en trauma: valor pronóstico. *Colombian journal of anesthesiology*, 42(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2013.09.002>
12. Donaldson, L. (2011). Smart tattoo. *Materials Today (Kidlington, England)*, 14(10), 461. [https://doi.org/10.1016/s1369-7021\(11\)70208-5](https://doi.org/10.1016/s1369-7021(11)70208-5)
13. Medicina y Salud Pública. (2020). *Crean monitor de pH del sudor que informa a los usuarios sobre su estado de salud*. Medicina y Salud Pública. <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/general/crean-monitor-de-ph-del-sudor-que-informa-a-los-usuarios-sobre-su-estado-de-salud/5639>
14. Giri, T. K., Chakrabarty, S., & Ghosh, B. (2017). Transdermal reverse iontophoresis: A novel technique for therapeutic drug monitoring. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 246, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.12.007>
15. Bandodkar, A. J., Jia, W., & Wang, J. (2015). Tattoo-based wearable electrochemical devices: A review. *Electroanalysis*, 27(3), 562–572. <https://doi.org/10.1002/elan.201400537>
16. Gogurla, N., Kim, Y., Cho, S., Kim, J., & Kim, S. (2021). Multifunctional and ultrathin electronic tattoo for on-skin diagnostic and therapeutic applications. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 33(24), e2008308. <https://doi.org/10.1002/adma.202008308>
17. Poletti, F., Zanfognini, B., Favaretto, L., Quintano, V., Sun, J., Treossi, E., Melucci, M., Palermo, V., & Zanardi, C. (2021). Continuous capillary-flow sensing of glucose and lactate in sweat with an electrochemical sensor based on functionalized graphene oxide. *Sensors and Actuators. B, Chemical*, 344(130253), 130253. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130253>

18. Wang, Y.-X., Tsao, P.-K., Rinawati, M., Chen, K.-J., Chen, K.-Y., Chang, C.-Y., & Yeh, M.-H. (2022). Designing ZIF-67 derived NiCo layered double hydroxides with 3D hierarchical structure for Enzyme-free electrochemical lactate monitoring in human sweat. *Chemical Engineering Journal (Lausanne, Switzerland: 1996)*, 427(131687), 131687. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131687>
19. Qiao, Y., Qiao, L., Chen, Z., Liu, B., Gao, L., & Zhang, L. (2022). Wearable sensor for continuous sweat biomarker monitoring. *Chemosensors (Basel, Switzerland)*, 10(7), 273. <https://doi.org/10.3390/chemosensors10070273>
20. Gao, F., Liu, C., Zhang, L., Liu, T., Wang, Z., Song, Z., Cai, H., Fang, Z., Chen, J., Wang, J., Han, M., Wang, J., Lin, K., Wang, R., Li, M., Mei, Q., Ma, X., Liang, S., Gou, G., & Xue, N. (2023). Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: a review. *Microsystems & Nanoengineering*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41378-022-00443-6>
21. Gao, F., Liu, C., Zhang, L., Liu, T., Wang, Z., Song, Z., Cai, H., Fang, Z., Chen, J., Wang, J., Han, M., Wang, J., Lin, K., Wang, R., Li, M., Mei, Q., Ma, X., Liang, S., Gou, G., & Xue, N. (2023). Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: a review. *Microsystems & Nanoengineering*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41378-022-00443-6>
22. Chung, M., Fortunato, G., & Radacsi, N. (2019). Wearable flexible sweat sensors for healthcare monitoring: a review. *Journal of the Royal Society, Interface*, 16(159), 20190217. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0217>
23. Mark, R. G., & Albert, R. (s/f). *Understanding lactate in an intensive care setting*. Mit.edu. Recuperado el 7 de enero de 2023, de <https://lcp.mit.edu/pdf/MulhollandThesis15.pdf>
24. Promphet, N., Ummartyotin, S., Ngeontae, W., Puthongkham, P., & Rodthongkum, N. (2021). Non-invasive wearable chemical sensors in real-life applications. *Analytica Chimica Acta*, 1179(338643), 338643. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338643>
25. Kim, J., Jeerapan, I., Imani, S., Cho, T. N., Bandodkar, A., Cinti, S., Mercier, P. P., & Wang, J. (2016). Noninvasive alcohol monitoring using a wearable tattoo-based iontophoretic-biosensing system. *ACS Sensors*, 1(8), 1011–1019. <https://doi.org/10.1021/acssensors.6b00356>

26. Ladd, C., So, J.-H., Muth, J., and Dickey, M.D. (2013). 3D printing of free-standing liquid metal microstructures. *Adv. Mater.* 25, 5081– 5085.
27. Ota, H., Chen, K., Lin, Y., Kiriya, D., Shiraki, H., Yu, Z., Ha, T.-J., and Javey, A. (2014). Highly deformable liquid-state heterojunction sensors. *Nat. Commun.* 5, 5032.
28. Sun, J.-Y., Zhao, X., Illeperuma, W.R.K., Chaudhuri, O., Oh, K.H., Mooney, D.J., Vlassak, J.J., and Suo, Z. (2012). Highly stretchable and tough hydrogels. *Nature* 489, 133–136.
29. Sun, T.L., Kurokawa, T., Kuroda, S., Ihsan, A.B., Akasaki, T., Sato, K., Haque, M.A., Nakajima, T., and Gong, J.P. (2013). Physical hydrogels composed of polyampholytes demonstrate high toughness and viscoelasticity. *Nat. Mater.* 12, 932–937.
30. Imran, A.B., Esaki, K., Gotoh, H., Seki, T., Ito, K., Sakai, Y., and Takeoka, Y. (2014). Extremely stretchable thermosensitive hydrogels by introducing slide-ring polyrotaxane cross- linkers and ionic groups into the polymer network. *Nat. Commun.* 5, 1–8.
31. Chen, Y., Zhang, Y., Liang, Z., Cao, Y., Han, Z., & Feng, X. (2020). Flexible inorganic bioelectronics. *Npj Flexible Electronics*, 4(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41528-020-0065-1>
32. Xu, C., Yang, Y. & Gao, W. (2020, 3 junio). *Skin-Interfaces Sensors in Digital Medicine: from Materials to Applications*.
33. Yuk, H., Zhang, T., Lin, S., Parada, G.A., and Zhao, X. (2016). Tough bonding of hydrogels to diverse non-porous surfaces. *Nat. Mater.* 15, 190–196.
34. Liu, Y., Liu, J., Chen, S., Lei, T., Kim, Y., Niu, S., Wang, H., Wang, X., Foudeh, A.M., Tok, J.B.-H., et al. (2019). Soft and elastic hydrogel- based microelectronics for localized low- voltage neuromodulation. *Nat. Biomed. Eng.* 3, 58–68.
35. Matsuhisa, N., Chen, X., Bao, Z., and Someya, T. (2019). Materials and structural designs of stretchable conductors. *Chem. Soc. Rev.* 48, 2946–2966.
36. Sun, J.-Y., Zhao, X., Illeperuma, W.R.K., Chaudhuri, O., Oh, K.H., Mooney, D.J., Vlassak, J.J., and Suo, Z. (2012). Highly stretchable and tough hydrogels. *Nature* 489, 133–136.

37. Wang, Y., Zhu, C., Pfattner, R., Yan, H., Jin, L., Chen, S., Molina-Lopez, F., Lissel, F., Liu, J., Rabiah, N.I., et al. (2017). A highly stretchable, transparent, and conductive polymer. *Sci. Adv.* 3, e1602076.
38. Matsuhisa, N., Inoue, D., Zalar, P., Jin, H., Matsuba, Y., Itoh, A., Yokota, T., Hashizume, D., and Someya, T. (2017). Printable elastic conductors by in situ formation of silver nanoparticles from silver flakes. *Nat. Mater.* 16, 834–840.
39. Lipomi, D.J., Vosgueritchian, M., Tee, B.C.-K., Hellstrom, S.L., Lee, J.A., Fox, C.H., and Bao, Z. (2011). Skin-like pressure and strain sensors based on transparent elastic films of carbon nanotubes. *Nat. Nanotechnol.* 6, 788–792.
40. Kaltenbrunner, M., Sekitani, T., Reeder, J., Yokota, T., Kuribara, K., Tokuhara, T., Drack, M., Schwö diauer, R., Graz, I., Bauer-Gogonea, S., et al. (2013). An ultra-lightweight design for imperceptible plastic electronics. *Nature* 499, 458–463.
41. Kim, J., Gutruf, P., Chiarelli, A.M., Heo, S.Y., Cho, K., Xie, Z., Banks, A., Han, S., Jang, K.-I., Lee, J.W., et al. (2017). Miniaturized battery- free wireless systems for wearable pulse oximetry. *Adv. Funct. Mater.* 27, 1604373.
42. Song, Z., Ma, T., Tang, R., Cheng, Q., Wang, X., Krishnaraju, D., Panat, R., Chan, C.K., Yu, H., and Jiang, H. (2014). Origami lithium-ion batteries. *Nat. Commun.* 5, 3140.
43. Sun, Y., Choi, W.M., Jiang, H., Huang, Y.Y., and Rogers, J.A. (2006). Controlled buckling of semiconductor nanoribbons for stretchable electronics. *Nat. Nanotechnol.* 1, 201–207.
44. Jang, K.-I., Li, K., Chung, H.U., Xu, S., Jung, H.N., Yang, Y., Kwak, J.W., Jung, H.H., Song, J., Yang, C., et al. (2017). Self-assembled three-dimensional network designs for soft electronics. *Nat. Commun.* 8, 15894.
45. Xu, S., Zhang, Y., Jia, L., Mathewson, K.E., Jang, K.-I., Kim, J., Fu, H., Huang, X., Chava, P., Wang, R., et al. (2014). Soft microfluidic assemblies of sensors, circuits, and radios for the skin. *Science* 344, 70–74.
46. Lanzara, G., Salowitz, N., Guo, Z., and Chang, F.-K. (2010). A spider-web-like highly expandable sensor network for multifunctional materials. *Adv. Mater.* 22, 4643–4648.
47. Someya, T., Kato, Y., Sekitani, T., Iba, S., Noguchi, Y., Murase, Y., Kawaguchi, H., and Sakurai, T. (2005). Conformable, flexible, large-area networks of pressure and

- thermal sensors with organic transistor active matrixes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102, 12321–12325.
48. Liu, M., Pu, X., Jiang, C., Liu, T., Huang, X., Chen, L., Du, C., Sun, J., Hu, W., and Wang, Z.L. (2017). Large-area all-textile pressure sensors for monitoring human motion and physiological signals. *Adv. Mater.* 29, 1703700.
49. Gao, W., Emaminejad, S., Nyein, H.Y.Y., Challa, S., Chen, K., Peck, A., Fahad, H.M., Ota, H., Shiraki, H., Kiriya, D., et al. (2016). Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature* 529, 509–514.
50. Lipani, L., Dupont, B.G.R., Doungmene, F., Marken, F., Tyrrell, R.M., Guy, R.H., and Ilie, A. (2018). Non-invasive, transdermal, path- selective and specific glucose monitoring via a graphene-based platform. *Nat. Nanotechnol.* 13, 504–511.
51. Kim, D.-H., Lu, N., Ma, R., Kim, Y.-S., Kim, R.-H., Wang, S., Wu, J., Won, S.M., Tao, H., Islam, A., et al. (2011). Epidermal electronics. *Science* 333, 838–843.
52. Jia, W., Bandodkar, A. J., Valdés-Ramírez, G., Windmiller, J. R., Yang, Z., Ramírez, J., Chan, G., & Wang, J. (2013). Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration. *Analytical Chemistry*, 85(14), 6553–6560. <https://doi.org/10.1021/ac401573r>
53. Yang, Y., Song, Y., Bo, X., Min, J., Pak, O.S., Zhu, L., Wang, M., Tu, J., Kogan, A., Zhang, H., et al. (2020). A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat. *Nat. Biotechnol.* 38, 217–224.
54. Kim, J., Jeerapan, I., Imani, S., Cho, T. N., Bandodkar, A., Cinti, S., Mercier, P. P., & Wang, J. (2016). Noninvasive alcohol monitoring using a wearable tattoo-based iontophoretic-biosensing system. *ACS Sensors*, 1(8), 1011–1019. <https://doi.org/10.1021/acssensors.6b00356>
55. Koh, A., Kang, D., Xue, Y., Lee, S., Pielak, R.M., Kim, J., Hwang, T., Min, S., Banks, A., Bastien,
56. Chen, Y., Lu, S., Zhang, S., Li, Y., Qu, Z., Chen, Y., Lu, B., Wang, X., and Feng, X. (2017). Skin- like biosensor system via electrochemical channels for noninvasive blood glucose monitoring. *Sci. Adv.* 3, e1701629.

57. Bandodkar, A.J., Jia, W., Yardimci, C., Wang, X., Ramirez, J., and Wang, J. (2015). Tattoo- based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study. *Anal. Chem.* 87, 394–398.
58. Liu, Y., Liu, J., Chen, S., Lei, T., Kim, Y., Niu, S., Wang, H., Wang, X., Foudeh, A.M., Tok, J.B.-H., et al. (2019). Soft and elastic hydrogel- based microelectronics for localized low- voltage neuromodulation. *Nat. Biomed. Eng.* 3, 58–68.
59. Xu, S., Zhang, Y., Cho, J., Lee, J., Huang, X., Jia, L., Fan, J.A., Su, Y., Su, J., Zhang, H., et al. (2013). Stretchable batteries with self-similar serpentine interconnects and integrated wireless recharging systems. *Nat. Commun.* 4, 1543.
60. Park, S., Heo, S.W., Lee, W., Inoue, D., Jiang, Z., Yu, K., Jinno, H., Hashizume, D., Sekino, M., Yokota, T., et al. (2018). Self-powered ultra- flexible electronics via nano-grating- patterned organic photovoltaics. *Nature* 561, 516–521.
61. Hong, S., Gu, Y., Seo, J.K., Wang, J., Liu, P., Meng, Y.S., Xu, S., and Chen, R. (2019). Wearable thermoelectrics for personalized thermoregulation. *Sci. Adv.* 5, eaaw0536.
62. Wen, Z., Yeh, M.-H., Guo, H., Wang, J., Zi, Y., Xu, W., Deng, J., Zhu, L., Wang, X., Hu, C., et al. (2016). Self-powered textile for wearable electronics by hybridizing fiber-shaped nanogenerators, solar cells, and supercapacitors. *Sci. Adv.* 2, e1600097.
63. Bandodkar, A.J., You, J.-M., Kim, N.-H., Gu, Y., Kumar, R., Mohan, A.M.V., Kurniawan, J., Imani, S., Nakagawa, T., Parish, B., et al. (2017). Soft, stretchable, high power density electronic skin-based biofuel cells for scavenging energy from human sweat. *Energy Environ. Sci.* 10, 1581–1589.
64. P., et al. (2016). A soft, wearable microfluidic device for the capture, storage, and colorimetric sensing of sweat. *Sci. Transl. Med.* 8, 366ra165.
65. Zou, Z., Zhu, C., Li, Y., Lei, X., Zhang, W., and Xiao, J. (2018). Rehealable, fully recyclable, and malleable electronic skin enabled by dynamic covalent thermoset nanocomposite. *Sci. Adv.* 4, eaaq0508.
66. Cao, Y., Morrissey, T.G., Acome, E., Allec, S.I., Wong, B.M., Keplinger, C., and Wang, C. (2017). A transparent, self-healing, highly stretchable ionic conductor. *Adv. Mater.* 29, 1605099.
67. Annabi, N., Tamayol, A., Uquillas, J.A., Akbari, M., Bertassoni, L.E., Cha, C., Camci-Unal, G., Dokmeci, M.R., Peppas, N.A., and Khademhosseini, A. (2014). 25th

- anniversary article: rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Adv. Mater.* 26, 85–124.
68. Zhang, F., Zang, Y., Huang, D., Di, C., and Zhu, D. (2015). Flexible and self-powered temperature–pressure dual-parameter sensors using microstructure-frame-supported organic thermoelectric materials. *Nat. Commun.* 6, 8356.
69. Tian, X., Lee, P.M., Tan, Y.J., Wu, T.L.Y., Yao, H., Zhang, M., Li, Z., Ng, K.A., Tee, B.C.K., and Ho, J.S. (2019). Wireless body sensor networks based on metamaterial textiles. *Nat. Electron.* 2, 243–251.
70. Wen, F., He, T., Liu, Chen, H.-Y. & Zhang, T. (2020). *Advances in chemical sensing technology for enabling the next-generation self-sustainable integrated wearable system in the IoT era.*
71. Alam, F., RoyChoudhury, S., Jalal, A. H., Umasankar, Y., Forouzanfar, S., Akter, N., Bhansali, S., & Pala, N. (2018). Lactate biosensing: The emerging point-of-care and personal health monitoring. In *Biosensors and Bioelectronics* (Vol. 117, pp. 818–829). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.06.054>
72. Rassaei, L., Olthuis, W., Tsujimura, S., Sudhölter, E. J. R., & van den Berg, A. (2014). Lactate biosensors: Current status and outlook. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (Vol. 406, Issue 1, pp. 123–137). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7307-1>
73. Schabmueller, C. G. J., Loppow, D., Piechotta, G., Schütze, B., Albers, J., & Hintsche, R. (2006). Micromachined sensor for lactate monitoring in saliva. *Biosensors and Bioelectronics*, 21(9), 1770–1776. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2005.09.015>
74. *El sistema inmunitario y la inmunidad en el cerdo: la piel - Artículos - 3tres3*, (n.d.). Retrieved January 8, 2023, from https://www.3tres3.com/articulos/el-sistema-inmunitario-y-la-inmunidad-la-piel_39194/
75. Wen, F., He, T., Liu, H., Chen, H.-Y., Zhang, T. & Lee, C. (2020). *Advances in chemical sensing technology for enabling the next-generation self-sustainable integrated wearable system in the IoT era.*
76. Yin, S., Liu, X., Kaji, T., Nishina, Y. & Mikaye, T. (2021). *Fiber-crafted biofuel cell bracelet for wearable electronics.*

