

**MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN
TEJIDO CERVICOUTERINO SANO Y DISPLÁSICO IN-VITRO.
SEGUNDA FASE.**

GRETTY PAOLA APONTE CARRILLO

JULIO CIBEL CARO TORRES

Dir. JORGE HUMBERTO ECHEVERRI PERICO

Codir. DAVID ALEJANDRO MIRANDA MERCADO

Codir. JAIME GUILLERMO BARRERO PÉREZ



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2006**

**MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN
TEJIDO CERVICOUTERINO SANO Y DISPLÁSICO IN-VITRO.
SEGUNDA FASE.**

GRETTY PAOLA APONTE CARRILLO

JULIO CIBEL CARO TORRES

*Trabajo de grado desarrollado
como requisito parcial para optar al título*

Ingeniera Electrónica

Ingeniero Electrónico

Director. JORGE HUMBERTO ECHEVERRI PERICO

Codirector. DAVID ALEJANDRO MIRANDA MERCADO

Codirector. JAIME GUILLERMO BARRERO PÉREZ



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2006

A Dios por permitirme el milagro de la vida.

A mi madre Celina Carrillo que desde el cielo guía mi camino.

A mi tía Felicia Carrillo por su dedicación y amor incondicional.

A mi tío Oscar Torres por su esfuerzo y apoyo constante.

A mis hermanos Esneider, Jeiner, Elber, Robert, Oscar y Jhon por su confianza.

A mi familia por su cariño.

A mi compañero Julio Caro por su paciencia y amistad.

*A mis compañeros de carrera,
en especial Ronald y Jairo por su compañía durante estos años.*

A Jose por su ternura y apoyo.

Gretty.

“El que no arriesga parece que no fracasa pero tampoco triunfa”

Anónimo

A DIOS

*A aquella mujer que dedico su vida
y su esfuerzo por la educación
y el crecimiento de sus hijos*

Mi MADRE

*A Sofía por su confianza
y apoyo*

A Gretty por su amistad

JULIO CIBEL

"Sólo el ingeniero que tenga creación, oposición y admiración, será virtuoso.

Sólo el que piense en el bien de su pueblo, será glorioso.

Sólo el que con sus conocimientos sea capaz

de bajar una estrella del cielo infinito

y ponerla en el camino

oscuro de su gente,

tendrá gloria

por siempre."

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Industrial de Santander por abrimos sus puertas y brindarnos la oportunidad de formarnos en sus aulas.

A la Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones y sus docentes, por sus conocimientos y aporte a nuestra vida profesional.

Al Dr. Jorge Echeverri por su apoyo y confianza en los momentos difíciles.

A la Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer por brindarnos sus instalaciones y servicios para la realización de la investigación.

A Nieves Mejía por su amistad y apoyo.

A los Ingenieros Jorge Villegas, Freddy Márquez, Juan Manuel Quiroga, Oscar Romero, Sergio Contreras y demás amigos y compañeros que contribuyeron al desarrollo del presente proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	6
1.1 ANTECEDENTES DEL PROYECTO.....	6
1.1.2 Medios diagnósticos de cáncer cervical.....	10
1.1.3 Sistema Bethesda para el diagnóstico citológico.....	14
1.1.4 Espectro de impedancia eléctrica.....	19
1.1.5 Modelo de Cole-Cole.....	21
1.1.6 Obtención de los parámetros del modelo Cole-Cole.....	21
1.1.7 Nuestro proyecto.....	22
1.2 INTERACCIÓN DE LA ELECTRICIDAD CON TEJIDOS BIOLÓGICOS.....	23
1.2.1 Zona de dispersión α	23
1.2.2 Zona de dispersión β	24
1.2.3 Zona de dispersión γ	24
2. DISEÑO DE HARDWARE.....	26
2.1 EL PROTOTIPO INICIAL.....	26
2.1.1 Sintetizador de frecuencias.....	27
2.1.2 Fuente de corriente.....	29
2.1.3 Amplificación.....	30
2.2. MEJORAS Y REDISEÑO DEL BIOIMPEDANCIOMETRO [ROBLES & CHAVEZ_05].....	31
2.2.1 Modulo de comunicación y adquisición de datos.....	34
2.2.2 Sintetizador de frecuencias.:.....	35
2.2.3 Fuente de corriente AC.....	41
2.2.4 Amplificación.....	45
2.2.5 Filtrado.....	49
2.2.6 Detección sincrónica.....	54

2.2.7 Amplificación..	65
2.3 ESTIMACIÓN DE ERROR Y RUIDO.	66
2.3.1 Estimación de error.	66
2.3.2 Análisis de ruido.	76
2.4 MÓDULO DE ALIMENTACIÓN.	81
2.5 ESPECIFICACIONES.	83
3. INTERFAZ GRÁFICA.	84
3.1. DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA	84
3.2 SUBVI IMPLEMENTADOS	90
3.2.1 SubVI para la extracción de los datos de calibración.	90
3.2.2 SubVI de adquisición.	91
3.2.3 SubVI para la generación de reporte.	92
4. PRUEBAS Y CALIBRACION DEL EQUIPO.	94
4.1. PRUEBAS.	94
4.1.1 Fuente de corriente Howland mejorada.	94
4.1.2 Pruebas de medición de fase introducida por el equipo.	98
4.1.3. Pruebas de software.	99
4.2. CALIBRACIÓN.	101
4.2.1. Procedimiento de calibración.	102
5. PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS PARA LA MEDICIÓN DE LA PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO.	108
5.1. SEGURIDAD ELÉCTRICA PARA LA PACIENTE.	108
5.2. SEGURIDAD BIOLÓGICA.	108
5.3. PROCEDIMIENTO PARA LA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICAL IN-VITRO.	109
5.4. RESULTADOS DE LAS MEDICIONES DE IMPEDANCIA ELECTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO.	113
5.4.1. Resultados y ajuste al modelo cole-cole.	115
5.4.2. Análisis de resultados	130

6. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES.	133
7. RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS.....	136
REFERENCIAS	138
ANEXOS.....	143

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.1. Cambios celulares del epitelio cervical.	8
Figura 1.2. Cambios en la estructura del tejido asociados con la progresión del CIN en el epitelio escamoso cervical.	8
Figura 1.3. Prueba citológica.	11
Figura 1.4. Colposcopia.	11
Figura 1.5. Biopsia.	12
Figura 1.6. Conización.	12
Figura 1.7. Examen ginecológico.	13
Figura 1.8. Legrado endocervical.	14
Figura 1.9. SIL de bajo grado y HPV 6.11 (hibridación in situ).	16
Figura 1.10. SIL de alto grado y HPV 16.18 (hibridación in situ).	16
Figura 1.11. Carcinoma invasor del cuello uterino. Corte histológico a muy bajo aumento de cuello uterino. El borde vertical izquierdo corresponde a la mucosa del canal cervical. La porción horizontal inferior a la mucosa exocervical. En el límite del endocérnix con el exocérnix.	17
Figura 1.12. Adenocarcinoma del cuello uterino. Corte histológico a bajo aumento de un adenocarcinoma tubular bien diferenciado.	17
Figura 1.13. Espectro de impedancia eléctrica para datos modelados y medidos.	20
Figura 1.14. Dependencia de frecuencia de permitividad y conductividad de tejidos biológicos.	24
Figura 2.1. Diagrama de bloques del prototipo.	26
Figura 2.2. Sintetizador de frecuencias.	27
Figura 2.3. Fuente de corriente howland modificada.	29
Figura 2.4. Etapa de amplificación.	30
Figura 2.5. Diagrama de bloques bioimpedancímetro automatizado.	33
Figura 2.6. Diagrama de bloques sintetizador de frecuencias.	37
Figura 2.7. Selección de frecuencias (fuente de corriente DC).	39
Figura 2.8. Selección de frecuencias (conmutación de condensadores).	41
Figura 2.9. Fuente de corriente Howland mejorada.	42
Figura 2.10. Fuente de corriente Howland mejorada implementada.	43
Figura 2.11. Resultado de la simulación para la respuesta en amplitud de la fuente diseñada.	44
Figura 2.12. Resultado de la simulación para la respuesta en fase de la fuente de corriente (grados).	44
Figura 2.13. Amplificador diferencial.	45
Figura 2.14. Respuesta en fase para el amplificador diferencial implementado (grados).	48
Figura 2.15. Respuesta en frecuencia para el amplificador diferencial (dB). ...	49
Figura 2.16. Filtro bicuadrático pasa altas topología sellen-key.	50
Figura 2.17. Respuesta en magnitud (dB) del filtro pasa altas.	52
Figura 2.18. Respuesta en fase (grados) del filtro pasa altas.	53

Figura 2.19. Detector sensitivo de fase psd, para extraer la componente real y reactiva.	54
Figura 2.20. Diagrama de bloques del detector sensitivo de fase.....	56
Figura 2.21. Amplificador inversor.	57
Figura 2.22. Multiplexor analógico AD8170.	58
Figura 2.23. Filtro pasabajas topología sallen-key.....	60
Figura 2.24. Respuesta en magnitud de la etapa de filtrado pasa bajas.	62
Figura 2.25. Especificaciones de la respuesta transitoria.	62
Figura 2.26. Respuesta en el tiempo de la etapa de filtrado pasa bajas.....	65
Figura 2.27. Amplificador no inversor.	66
Figura 2.28. Modelo de tensiones de offset para el amplificador operacional. .	68
Figura 2.29. Errores dc para el AD8170.	74
Figura 2.30. Modelo de ruido para el amplificador operacional.	79
Figura 2.31. Esquema del circuito para el LM7805.....	83
Figura 2.32. Esquema del circuito para el LM7905.....	83
Figura 3.1. Panel frontal principal.	85
Figura 3.2. Panel frontal de curvas de calibración y ventana para abrir archivos.	85
Figura 3.3. Panel frontal de curvas de calibración.	86
Figura 3.4. Panel frontal de espectro de impedancia eléctrica y ventana para inicio de medición.	86
Figura 3.5. Panel frontal de espectro de impedancia eléctrica y ventana para guardar reporte.	87
Figura 3.6. Panel frontal para el reporte de la paciente.	88
Figura 3.7. Panel frontal para el reporte de la paciente y ventana para guardar archivos.	88
Figura 3.8. Panel para el reporte y ventana para volver al inicio o realizar una nueva medición.....	89
Figura 3.9. Panel de EIE y ventana para volver al inicio o realizar una nueva medición.	90
Figura 3.10. SubVI para la extracción de los datos de calibración.....	90
Figura 3.11. SubVI de adquisición.	91
Figura 3.12. SubVI para la generación de reporte.	92
Figura 3.13. Diagrama de flujo general del software.....	93
Figura 4.1. Diagrama para la medición tensión-corriente.	95
Figura 4.2. Prueba para una resistencia de 57.5 Ω	100
Figura 4.3. Prueba para una resistencia de 115 Ω	100
Figura 4.4. Prueba para una resistencia de 200 Ω	100
Figura 4.5. Prueba para una resistencia de 500 Ω	101
Figura 4.6. Prueba para una red RC: 615 Ω en paralelo con 57.5 Ω en serie con 360pF.....	101
Figura 4.7. Errores de fase en medición de impedancia de soluciones salinas.	104
Figura 4.8. Funciones de calibración para cada frecuencia.....	107
Figura 5.1. Resultados paciente 1.	116
Figura 5.2. Resultados paciente 2.	116
Figura 5.3. Resultados paciente 3.	117
Figura 5.4. Resultados paciente 4.	118

Figura 5.5. Resultados paciente 5.	118
Figura 5.7. Resultados paciente 7.	120
Figura 5.8. Resultados paciente 8.	120
Figura 5.9. Resultados paciente 9.	121
Figura 5.10. Resultados paciente 10.	122
Figura 5.11. Resultados paciente 11.	122
Figura 5.12. Resultados paciente 12.	123
Figura 5.13. Resultados paciente 13.	124
Figura 5.14. Resultados paciente 14.	124
Figura 5.15. Resultados paciente 15.	125
Figura 5.16. Resultados paciente 16.	126
Figura 5.17. Resultados paciente 17.	126
Figura 5.18. Resultados paciente 18.	127
Figura 5.19. Resultados paciente 19.	128
Figura 5.20. Resultados paciente 20.	128
Figura 5.21. Resultados paciente 21.	129
Figura A.1. Bloques funcionales tarjeta fuente de corriente.....	143
Figura A.2. Bloques funcionales tarjeta acondicionamiento y detección sincrona.	144
Figura B.1. Sonda de medición.....	147
Figura B.2. Soporte para la muestra.	148
Figura B.3. Vista superior de la caja hermética.....	148
Figura B.4. Vista frontal de la caja hermética.	149

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.1. Información de los sistemas citopatológicos para Papanicolaou.	18
Tabla 1.2. Trabajos de pregrado en el área de investigación en bioingeniería encaminados a la detección temprana de cáncer, Universidad Industrial de Santander.	22
Tabla 2.1. Características de las entradas analógicas del DAQ6008.	34
Tabla 2.2. Precisión de las entradas analógicas del DAQ6008.	35
Tabla 2.3. Características de las salidas analógicas del DAQ6008.	36
Tabla 2.4. Características de las entradas/salidas digitales del DAQ6008.	38
Tabla 2.5. Relación frecuencias, corrientes y capacitancias.	40
Tabla 2.6. Características del relé seleccionado.	40
Tabla 2.7. Características AD8065.	48
Tabla 2.8. Características AD8610.	53
Tabla 2.9. Características AD8610.	57
Tabla 2.10. Características AD8170.	59
Tabla 2.11. Valores de LSB para distintas resoluciones del convertidor.	70
Tabla 2.12. Aportes al error del amplificador diferencial.	71
Tabla 2.13. Aportes al error del amplificador diferencial después del ajuste. ...	72
Tabla 2.14. Aportes al error del filtro pasa altas.	72
Tabla 2.15. Aportes al error del amplificador inversor.	73
Tabla 2.16. Aportes al error del amplificador inversor después del ajuste.	73
Tabla 2.17. Aportes al error del filtro pasa bajas.	74
Tabla 2.18. Aportes al error del filtro pasa bajas después del ajuste.	75
Tabla 2.19. Aportes al error del amplificador no inversor sin ajustes.	75
Tabla 2.20. Aportes al error del amplificador no inversor con ajustes.	75
Tabla 2.21. Aportes al error del filtro pasa bajas después del ajuste.	80
Tabla 2.22. Consumo de corriente y rango de tensión de alimentación para los dispositivos de la tarjeta de generación de señales de corriente.	81
Tabla 2.23. Consumo de corriente y rango de tensión de alimentación para los dispositivos de la tarjeta de acondicionamiento de señal y detección sensitiva de fase.	81
Tabla 3.1. Capacitancias en el pin 5 (COSC) del MAX038.	91
Tabla 3.2. Configuración las salidas digitales del DAQ.	92
Tabla 4.1. Prueba de carga fija y frecuencia variable.	94
Tabla 4.2. Para una frecuencia de 10KHz.	96
Tabla 4.3. Para una frecuencia de 20KHz.	96
Tabla 4.4. Para una frecuencia de 40KHz.	97
Tabla 4.5. Para una frecuencia de 80KHz.	97
Tabla 4.6. Para una frecuencia de 160KHz.	97
Tabla 4.7. Para una frecuencia de 320KHz.	98
Tabla 4.8. Para una frecuencia de 640KHz.	98
Tabla 4.9. Resultados de las pruebas de medición de fase.	99
Tabla 4.10. Conductividades medidas en soluciones salinas.	102

Tabla 4.11. Tensiones DC proporcionales a la parte real de la impedancia eléctrica para cada una de las soluciones empleadas en el proceso de calibración.....	104
Tabla 4.12. Amplitud de las tensiones medidas para cada una de las soluciones empleadas en el proceso de calibración (Ganancia del amplificador 30.26V/V).....	105
Tabla 4.13. Errores de fase entre la señal de referencia de corriente y la señal de tensión amplificada para cada una de las soluciones salinas.....	105
Tabla 4.14. Funciones de calibración obtenidas para cada una de las frecuencias de trabajo.....	106
Tabla 5.1. Formato para la toma de datos.....	111
Tabla 5.2. Formato para la toma de datos 2.....	112
Tabla 5.3. Formulario de medición de impedancia eléctrica para la paciente 1.	114

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Diseño de PCB.

Anexo B. Diseño de la sonda tetrapolar.

TITULO: MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO SANO Y DISPLÁSICO IN-VITRO.

GRETTY PAOLA APONTE CARRILLO
JULIO CIBEL CARO TORRES

PALABRAS CLAVE: Cáncer de Cervix, Tejido Cervicouterino, Espectro de Impedancia Eléctrica, Modelo Cole-Cole, Fuente de Corriente, Detección Sincrónica o Detección Sensitiva de Fase.

Este documento describe el diseño e implementación de un prototipo para aplicaciones de espectroscopia de impedancia eléctrica, los resultados de mediciones realizadas en tejido cervicouterino In-Vitro y su ajuste al modelo Cole-Cole.

Se diseñó un prototipo capaz de medir la parte real del espectro de impedancia eléctrica, mediante un sistema multifrecuencia de inyección de corriente configurado para operar a siete frecuencias dentro del rango de interés (10kHz, 20kHz, 40kHz, 80kHz, 160kHz, 320kHz, 640kHz).

Para obtener la parte real del espectro de impedancia se diseñó un sistema de detección sincrónica que permite extraer esta información a partir de la amplitud de la tensión medida y la fase entre las señales de tensión y corriente. Un último módulo es el encargado de la adquisición de datos y comunicación con el PC.

Se implementó un programa en *Labview7.1* que permite realizar un barrido automático de las frecuencias programadas* y a la vez adquirir la señal de tensión que posee la información de la parte real de la impedancia del tejido. Es posible visualizar la parte real del espectro de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino y los valores de impedancia a cada una de las frecuencias. El software genera reportes con los datos personales de las pacientes y los resultados de la medición. El rango de medición de impedancia del equipo se encuentra entre $6\text{m}\Omega\text{-m}$ y $25\Omega\text{-m}$.

Las mediciones de la parte real de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino obtenidas se ajustaron al modelo Cole-Cole, empleando el algoritmo desarrollado por Miranda**, el cual proporciona los parámetros α , τ , R_0 , R_∞ y el error cuadrático medio.

* Estos valores de frecuencia se seleccionaron para fines del presente trabajo, pero puede ser programado cualquier grupo de frecuencias en el rango entre 1kHz y 1MHz

** Software desarrollado en la tesis de maestría en ingeniería.

**TITLE: MEASUREMENT OF ELECTRICAL IMPEDANCE SPECTRUM IN
CERVICAL TISSUE NORMAL AND MALIGNANT IN-VITRO.**

**GRETTY PAOLA APONTE CARRILLO
JULIO CIBEL CARO TORRES**

KEY WORDS: Cancer of Cervix, Cervical Tissue, Electrical impedance spectrum, Cole-Cole Model, Current source, Synchronous Detection or Phase Sensitive Detector.

This document describes to the design and implementation of a prototype for applications of electrical impedance spectroscopy, the results of measurements made in cervical tissue In-Vitro and its adjustment to the Cole-Cole model.

A prototype was designed to able to measure the real part of the electrical impedance spectrum, by means of a injection current system multifrequency configured to operate to seven frequencies within the interest range (10kHz, 20kHz, 40kHz, 80kHz, 160kHz, 320kHz, 640kHz).

In order to obtain the real part of the electrical impedance spectrum, a synchronous detection system was designed to allow to extract this information from the amplitude of the measured voltage and the phase between the voltage and current signals. A last one part is in charge of getting data acquisition and communicating with the PC.

A program was implemented in Labview7.1 which allows to make an automatic sweeping of the programmed frequencies * and simultaneously to acquire the voltage signal that has the information of the real part of the electrical impedance spectrum. It is possible to visualize the real part of the electrical impedance spectrum in cervical tissue and the impedance values to each one of the frequencies. Software generates reports with the personal data of the patients and measurement results. The range of impedance measurement equipment is between $6\text{m}\Omega\text{-m}$ and $25\Omega\text{-m}$.

The obtained measurements of the real part of the electrical impedance spectrum in cervical tissue was adjusted to the Cole-Cole model, using the algorithm developed by Miranda**, which provides the parameters α , τ , R_0 , R_∞ and the quadratic error average.

* These values of frequency were selected for aims of the present work, but any group of frequencies in the range between 1kHz and 1MHz can be programmed

** Software developed in the thesis of master's in engineering..

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es uno de los tipos de cáncer con mayor índice de mortalidad en la población femenina, a nivel mundial. Algunos estudios nos muestran que más de 450.000 nuevos casos son reportados cada año¹. A nivel nacional el cáncer cervicouterino ocupa el primer lugar, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Dirección de Epidemiología de la Secretaría de Salud, quienes en el año de 1993 reportaron 11,023 casos de neoplasias malignas del cuello del útero.

En [CASTRO_00] se especifica los resultados del estudio realizado sobre el comportamiento del cáncer en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga entre 1990 y 1995, donde reportan que el cáncer de cuello uterino fue el tumor de mayor frecuencia con 555 casos, el cual representan el 26,1% del total de los casos y el 38,8 % de casos para el sexo femenino. A nivel mundial las cifras no son alentadoras, ya que, éste es el segundo tumor más frecuente, después del cáncer de mama; en Latinoamérica según el paquete estadístico GLOBOCAN 2000 y las bases de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud en el año 2000, se estiman por lo menos 76000 casos nuevos de cáncer cervical y unas 30000 muertes asociadas al mismo, lo cual representa entre 13% y 16% del total del mundo, respectivamente [ARROSSI etal_03].

Para dar respuesta a esta situación han surgido diferentes grupos de investigación alrededor del mundo, los cuales estudian técnicas alternativas

¹ Ver <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/ginecologico3.html>

que permitan realizar un diagnóstico temprano de cáncer cervicouterino, desarrollando equipos de bajo costo, alta sensibilidad y especificidad [TUMER etal_98], [PATARROYO etal_05], [BROWN etal_98], [WALKER etal_00], [JONES etal_03], siendo este proyecto un aporte en esta línea investigación.

El presente documento se encuentra dividido en cinco capítulos. En el capítulo uno se presenta la fundamentación teórica en relación al cáncer cervical, los cambios celulares del epitelio cervical, los medios diagnósticos de cáncer cervical, el espectro de impedancia, el modelo Cole-Cole y sus parámetros, y la interacción de la electricidad con tejidos biológicos. En el capítulo dos se expone el diseño del hardware, mediante la descripción del equipo base de esta investigación [ROBLES & CHÁVEZ_05] y el diseño desarrollado, haciendo la explicación del funcionamiento de cada módulo del prototipo inicial y del bioimpedanciometro automatizado, posteriormente se presenta una estimación de error y ruido del equipo. En el capítulo tres se muestra el funcionamiento del software desarrollado en *LabView*, el cual permite visualizar el espectro de la parte real de impedancia eléctrica de las muestras de tejido cervicouterino in-Vitro. En el capítulo cuatro se presentan las pruebas realizadas para evaluar el funcionamiento del equipo, además del procedimiento de calibración utilizado de la sonda de medición. En el capítulo cinco se expone el procedimiento empleado para hacer las mediciones y los resultados obtenidos

1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

1.1 ANTECEDENTES DEL PROYECTO.

Son considerables las investigaciones previas que sirven de base hoy en día para avanzar en el estudio de la ciencia en la medición de espectro de impedancia eléctrica en tejido de cuello uterino. En primera instancia es importante resaltar el aporte hecho por los hermanos Cole [COLE & COLE_41], quienes desarrollaron una ecuación empírica dependiente de la frecuencia que describe el comportamiento de disipación y conservación de energía en dieléctricos, siendo posible su representación en términos de un circuito equivalente. Asimismo [SCHWAN_57], [SCHWAN_94], [GABRIEL1etal_96], [GABRIEL2etal_96], [GABRIEL3etal_96], realizaron aportes considerables en el estudio de las propiedades eléctricas en diferentes tejidos biológicos, para diferentes rangos de frecuencias. Igualmente el desarrollo de La Espectroscopia de Impedancia Eléctrica para la detección cambios pre-malignos en tejidos biológicos tiene su fundamentación en trabajos como [NEBUYA etal_99], [WATERWORTH etal_00], x & SEITZ _84], [KUN & PEURA _94], [WILKINSON etal _02], [BEETNER etal_03], [DUA etal_04], [SMALLWOOD etal_02], [TSUNAMI etal_04], [PALLÁS & WEBSTER _93], de manera específica en tejido cervical [BROWN etal_98], [ROBLES & CHÁVES_05], la empresa Polartech quienes desarrollaron el Polarprobe (la primera sonda para detectar cáncer de cuello uterino), [MIRANDA_05], otras investigaciones, también de importancia, corresponden a la simulación de las propiedades eléctricas en tejido epitelial cervical, entre las cuales se destacan, las de [WALKER etal_00], [WALKER etal_02], [ALEMÁN & PÁEZ_05], esta última realizada en la Universidad Industrial de Santander.

1.1.1 Cáncer cervical y neoplasia intraepitelial. El cáncer cervical o cáncer del cuello uterino, es uno de los cánceres más comunes en mujeres. Es una enfermedad caracterizada por la invasión de células malignas (cancerosas) procedentes del epitelio de revestimiento, a los tejidos del cuello uterino.

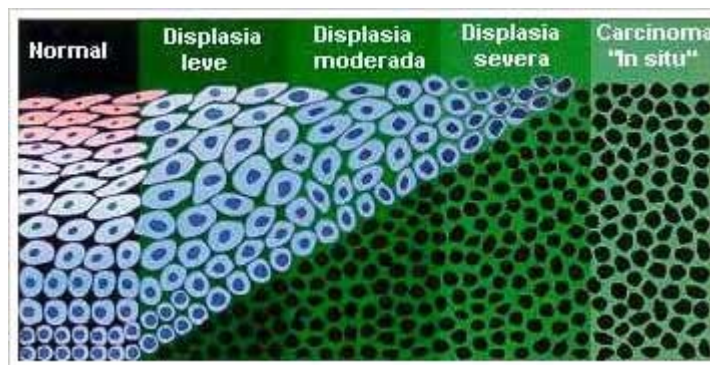
Mucho antes de la aparición del cáncer invasor, las células del cuello uterino siguen una secuencia de cambios, conocidos como lesiones premalignas, displasia (ver figura 1.1), o neoplasia intraepitelial cervical, NIC (ver figura 1.2), en los cuales las células anormales pasan por una serie de cambios morfológicos y funcionales que comprometen el espesor del epitelio para llegar a un estado conocido como carcinoma in-situ, que posteriormente las células adquieren propiedades diferentes con capacidad de atacar y disolver la lamina basal para invadir el tejido subyacente, estado que se conoce como cáncer invasor. Este proceso puede ser muy lento.

Uno de los agentes causales mas importantes es la infección por el virus del papiloma humano (VPH), la cual se adquiere por contacto sexual. Existen también factores predisponentes como, el inicio de relaciones a edad temprana, promiscuidad sexual de alguno de los cónyuges, ingesta de anticonceptivos orales, gestación, deficiente aporte de vitamina A, cigarrillo y clase socioeconómica baja [ECHEVERRI_00].

En la actualidad la técnica más conocida y aceptada para la detección precoz de este cáncer es la citología cérvico uterina, denominada también test de Papanicolaou [CUELLO_96]. Esta técnica posee características desfavorables en cuanto a tiempo de espera del resultado por parte de la paciente; el cual se puede optimizar mediante el método de medición de espectro de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino, que proporciona un resultado inmediato de la prueba.

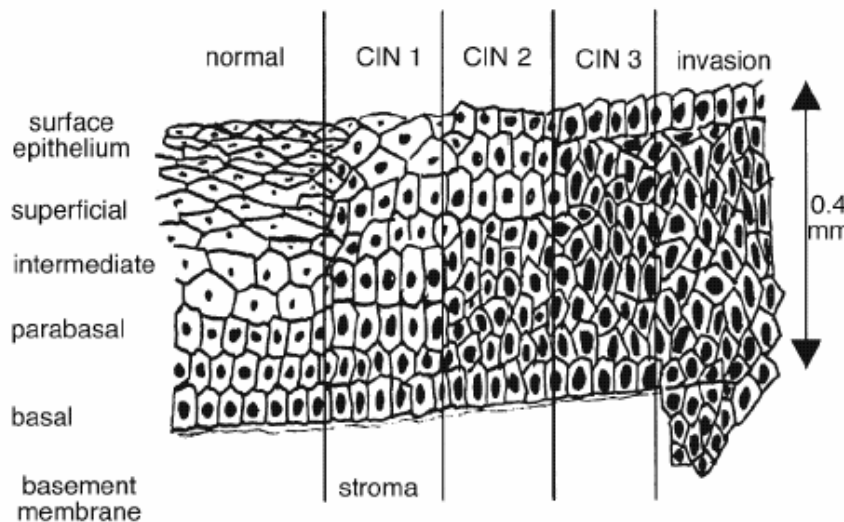
Después de realizado el diagnostico de cáncer del cuello uterino, se establece que tan diseminado se encuentra el tumor maligno, si solo compromete el cuello uterino u otras partes del cuerpo². El proceso utilizado se denomina clasificación en estadios. La información que se obtiene de este proceso determina el estadio de la enfermedad, y de acuerdo a ello se plantea el tratamiento a seguir por equipo tratante.

Figura 1.1. Cambios celulares del epitelio cervical.



Fuente: http://www.fertilab.net/de_mujer/images/fig_gin_aa2.jpg

Figura 1.2. Cambios en la estructura del tejido asociados con la progresión del CIN en el epitelio escamoso cervical.



Fuente: WALKER D.C, BROWN B.H. Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue. Department of Medical Physics and Clinical Engineering. University of Sheffield. 2000.

² Ver <http://www.cancer.gov> (Última visita, 16 de enero de 2006)

Los estadios utilizados en cáncer del cuello uterino, son los siguientes:

1.1.1.1 Estadio 0 (Carcinoma in Situ). El cáncer se encuentra en la primera capa de células que recubren el cuello del útero y no ha invadido los tejidos más profundos del cuello uterino. El estadio 0 se denomina también carcinoma in situ.

1.1.1.2 Estadio I. El cáncer se encuentra en el cuello uterino. El estadio I se divide en estadios IA y IB, según la cantidad de cáncer que se encuentre.

1.1.1.2.1 Estadio IA: Se detecta una cantidad muy pequeña de cáncer que no puede verse sin un microscopio en los tejidos del cuello uterino.

1.1.1.2.2 Estadio IB: El cáncer se encuentra dentro de cuello uterino y puede verse sin o con microscopio de acuerdo al tamaño que presente la afección.

1.1.1.3 Estadio II. El cáncer se ha diseminado más allá del cuello uterino pero no ha alcanzado la pared pélvica (tejidos que recubren la parte del cuerpo entre la cadera). El estadio II se divide en estadios IIA y IIB, según el grado de diseminación del cáncer.

1.1.1.3.1 Estadio IIA: El cáncer se ha esparcido más allá del cuello uterino a los dos tercios superiores de la vagina pero no a los tejidos en torno al útero.

1.1.1.3.2 Estadio IIB: El cáncer se ha dispersado más allá del cuello uterino a los dos tercios superiores de la vagina y a los tejidos en torno al útero.

1.1.1.4 Estadio III. El cáncer se ha diseminado al tercio inferior de la vagina y tal vez haya alcanzado la pared pélvica y los ganglios linfáticos circundantes. El estadio III se divide en estadios IIIA y IIIB, según el grado de diseminación del cáncer.

1.1.1.4.1 Estadio IIIA: El cáncer se ha dispersado al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pélvica.

1.1.1.4.2 Estadio IIIB: El cáncer se ha esparcido a la pared pélvica o el tumor es lo suficientemente grande para bloquear los uréteres (tubos que conectan los riñones a la vejiga). Este bloqueo puede hacer que los riñones aumenten de tamaño o dejen de funcionar. Las células cancerosas pueden también haber alcanzado los ganglios linfáticos en la pelvis.

1.1.1.5 Estadio IV. El cáncer se ha diseminado a la vejiga, el recto u otras partes del cuerpo. El estadio IV se divide en estadios IVA y IVB, según el lugar donde se encuentre el cáncer.

1.1.1.5.1 Estadio IVA: El cáncer se ha diseminado a la vejiga o la pared del recto y puede haberse diseminado a los ganglios linfáticos en la pelvis.

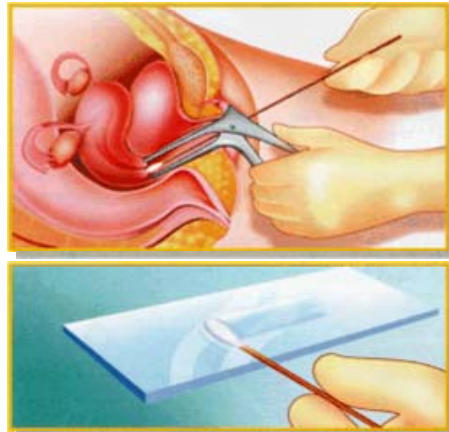
1.1.1.5.2 Estadio IVB: El cáncer se ha diseminado más allá de la pelvis y los ganglios linfáticos a otros lugares en el cuerpo, como el abdomen, el hígado, el tubo intestinal o los pulmones.

1.1.1.6 Cáncer recurrente del cuello uterino Es cáncer que reaparece después de la administración de tratamiento. El cáncer puede reaparecer en el cuello uterino o en otras partes del cuerpo.

1.1.2 Medios diagnósticos de cáncer cervical. Para la detección y diagnóstico del cáncer se pueden utilizarse los siguientes procedimientos:

1.1.2.1 Prueba de Papanicolaou. Procedimiento mediante el cual se toman muestras de células procedentes de la superficie del cuello uterino (exocervix) y del canal endocervical. Se utiliza un cepillo y una espátula plástica para raspar suavemente las células del cuello exocervix y endocervix (ver figura 1.3). Luego, se extienden sobre una lámina de vidrio y se colorean con diferentes reactivos para contrastar las células. Posteriormente se observan en microscopio de luz, para determinar el tipo de anomalías morfológicas.

Figura 1.3. Prueba citológica.



Fuente: <http://www.arsc.online.pt/images/infosauade/mulher/citologia06.gif>

1.1.2.2 Colposcopia. Es un examen que permite por medio de un instrumento óptico (llamado colposcopio) observar con aumento y buena iluminación, la superficie del exocervix (ver figura 1.4), lo que permite un mejor diagnóstico y orientar el lugar donde debe realizarse la toma de una biopsia (Méd. Jorge Morales Arias, Esp.)³.

Este sistema fue inventado en 1924 por el ginecólogo alemán Hans Hinselmann para evidenciar, en un estadio todavía previo de síntomas, las formas cancerígenas precoces en el cuello uterino.

Figura 1.4. Colposcopia.

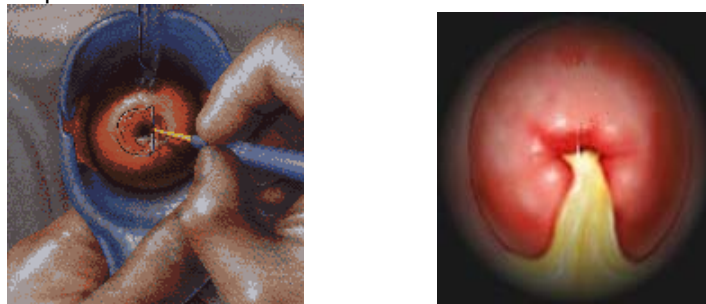


Fuente: <http://www.clinicamedicavirgen.com/colposcopio.jpg>

³ Ver <http://www.clinicamedicavirgen.com> (Última visita, 20 de enero de 2006).

1.1.2.3 Biopsia. Si las células anormales se detectan en una prueba de Papanicolaou, el médico realizará una biopsia. Una muestra de tejido se corta del cuello uterino con el fin de que un patólogo la observe en el microscopio y determine si hay presencia de signos de cáncer (ver figura 1.5). Una biopsia que solo retira una pequeña cantidad de tejido se realiza generalmente en el consultorio del médico. Tal vez será necesario que la mujer se dirija a un hospital para que se le practique una conización cervical.

Figura 1.5. Biopsia.



Fuente: <http://www.gineco.com.br>

Remoción de una muestra más grande, se extirpa un tramo de tejido con forma cónica del cuello uterino y el conducto cervical (ver figura 1.6). Un patólogo observa el tejido bajo un microscopio para determinar si hay células cancerosas. La conización se puede utilizar para diagnosticar o tratar una afección del cuello uterino. Este procedimiento también se le conoce como biopsia de conización.

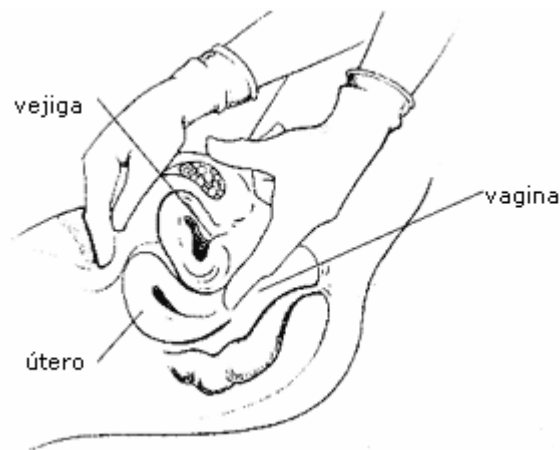
Figura 1.6. Conización.



Fuente: <http://www.browardhealth.org/10218.jpg>

1.1.2.4 Examen pélvico. Examen de la vagina, cuello uterino, útero, trompas de Falopio, ovarios y recto. El médico o enfermera usando guantes lubricados introduce uno o dos dedos en la vagina mientras que con la otra mano ejerce una ligera presión sobre el abdomen para palpar el tamaño, forma y posición del útero y los ovarios (ver figura 1.7). También se introduce un espéculo en la vagina para que el médico o enfermera pueda examinar visualmente la vagina y cuello uterino y detectar cualquier señal de enfermedad. Generalmente se lleva a cabo la prueba de Papanicolaou. El médico o enfermera también introduce un dedo enguantado y lubricado en el recto tratando de detectar la presencia de nódulos o cualquier otra anomalía.

Figura 1.7. Examen ginecológico.



Fuente: <http://www.plannedparenthood.org>

1.1.2.5 Legrado endocervical. Procedimiento mediante el cual se extraen células o tejidos del canal del cuello uterino mediante el uso de una legra (instrumento cortante en forma de cuchara). Se pueden también extraer muestras de tejido para biopsia (ver figura 1.8). Algunas veces este procedimiento se lleva a cabo a la misma vez que la colposcopía.

Figura 1.8. Legrado endocervical.



Fuente: http://www.gineconet.com/articulos/473_archivos/image008.jpg

1.1.3 Sistema Bethesda para el diagnóstico citológico. El Sistema Bethesda (SB) surgió entre los años 1988 y 1991 en el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (Jaime Prat)⁴, donde se celebraron varias reuniones de expertos en citología ginecológica que propusieron un sistema de estudio de citología cervical. La finalidad de estas reuniones era establecer una terminología para el diagnóstico citológico descriptivo que fuese aceptada por la mayoría de los laboratorios de citopatología. En otras palabras el SB fue introducido para reemplazar las previas clasificaciones Pap y para facilitar las comunicaciones entre citopatólogos y clínicos. El SB propone la clasificación de las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Tiene la ventaja de facilitar investigaciones epidemiológicas, citológicas y patológicas y proveer datos unificados y confiables para análisis estadísticos y comparaciones nacionales e internacionales. El formato tiene un componente de identificación del paciente, un informe sobre la calidad de la muestra, una categorización general y un diagnóstico descriptivo. La categorización general define si la muestra es negativa o posee alteraciones premalignas o malignas [JONES_95]. El diagnóstico descriptivo permite informar los microorganismos existentes como parásitos, bacterias, hongos y sugiere la infección por varios tipos de virus; diagnosticar los cambios reactivos secundarios a reparación, atrofia y

⁴ Ver <http://aepcc.org/ponencias/P-27.htm> (Última visita, 20 de enero de 2006)

radioterapia; diagnosticar los cambios celulares producidos por el virus del papiloma humano, las anormalidades celulares de naturaleza indeterminada, las lesiones celulares escamosas o columnares de bajo grado y de alto grado, los carcinomas epidermoides invasivos, adenocarcinomas y otras neoplasias del tracto genital femenino [ECHEVERRI_00].

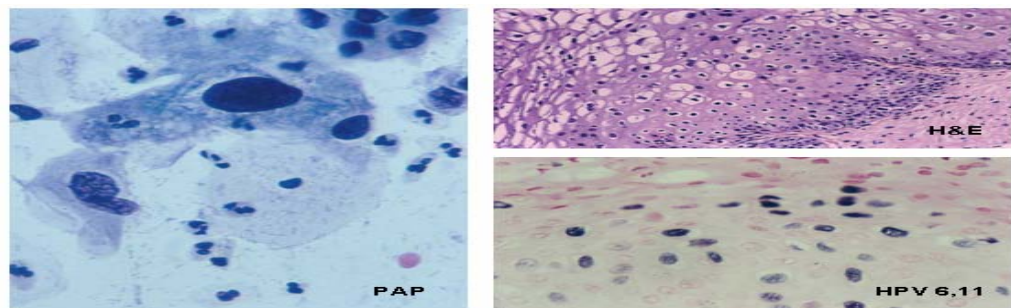
En la clasificación original para la citología cervical, el aspecto de las células se clasifica de acuerdo a los cambios representados en los cortes histológicos (Anthony Miller)⁵. En estas clasificaciones, los cambios precursores de cáncer de cervix fueron considerados en dos grupos, Reagan: carcinoma in situ (CIS) por un lado, donde se observan alteraciones en todo el espesor del epitelio escamoso, con núcleos de apariencia maligna pero sin invasión de la lámina basal; por otro lado las displasias, clasificadas en leve, moderada y severa, involucrando así diferentes grados de compromiso intraepitelial. Como consecuencia, Richart propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), clasificando la displasia leve como NIC 1, displasia moderada como NIC 2, y la displasia severa y el carcinoma in situ juntos como NIC 3.

Sin embargo, con el SB, NIC 1 se agrupó junto con la evidencia de cambios celulares por VPH como Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LSIL), y el NIC 2 y NIC 3 como Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (HSIL). En lo referente a la inclusión dentro de las Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado a las asociadas al VPH autores como [LUNA etal_95] y [PONTEN etal_95] apoyan este concepto, mientras que [ECHEVERRI_00] expresa que en la actualidad, se prefiere reportar estos cambios independientemente a las Lesiones Escamosas de Bajo Grado, porque son cambios que pueden desaparecer con el tratamiento o en forma espontánea. De forma más clara, la Lesión Escamosa Intraepitelial (SIL) del cuello uterino varía desde un crecimiento anormal mínimo (bajo grado) (ver figura 1.9), que corresponde a lesiones que afectan solo el tercio inferior del epitelio, progresando en espesor hasta llegar a las capas más superficiales del epitelio (alto grado) (ver figura

⁵ Ver <http://www.aepcc.org/P-26.htm> (Última visita, 20 de enero de 2006)

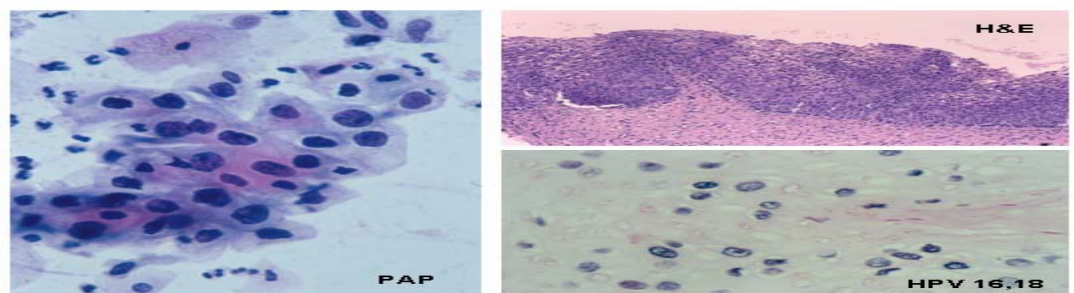
1.10), donde las alteraciones afectan desde los dos tercios del epitelio, hasta todo el espesor del mismo, que luego avanzan a Carcinoma Invasivo (ver figura 1.11) y Adenocarcinoma (ver figura 1.12). En [LUNA etal _95] se indica que las anomalías que fundamentalmente se observan en el epitelio con Lesión Escamosa Intraepitelial corresponden a pérdida de estratificación y polaridad, ausencia de diferenciación y maduración, aumento de la relación núcleo-citoplasma, alteraciones nucleares como hiperchromatismo, distribución anormal de la cromatina y aumento de mitosis.

Figura 1.9. SIL de Bajo Grado y HPV 6.11(hibridación in situ).



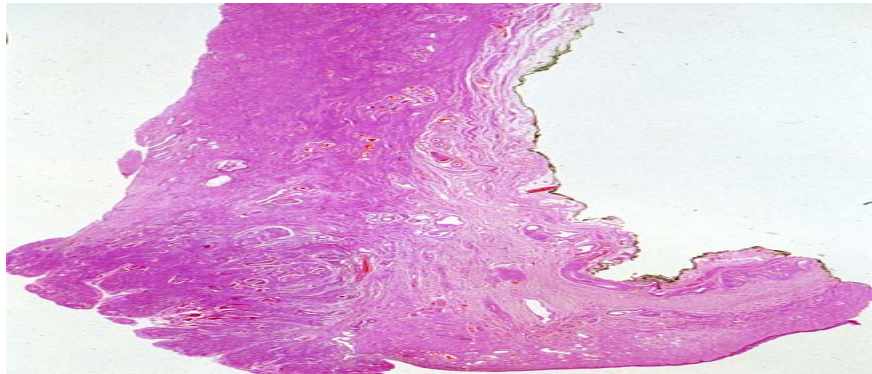
Fuente: <http://www.histopat.es/images/galeria/oncologia/D9A.jpg>

Figura 1.10. SIL de alto grado y HPV 16.18 (hibridación in situ).



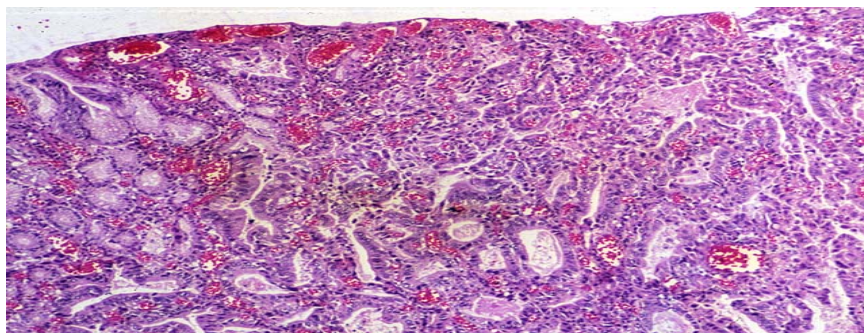
Fuente: <http://www.histopat.es/images/galeria/oncologia/D9B.jpg>

Figura 1.11. Carcinoma invasor del cuello uterino. Corte histológico a muy bajo aumento de cuello uterino. El borde vertical izquierdo corresponde a la mucosa del canal cervical. La porción horizontal inferior a la mucosa exocervical. En el límite del endocérnix con el exocérnix.



Fuente: <http://escuela.med.puc.cl>

Figura 1.12. Adenocarcinoma del cuello uterino. Corte histológico a bajo aumento de un adenocarcinoma tubular bien diferenciado.



Fuente: <http://escuela.med.puc.cl>

En la tabla 1.1 se muestran diversas clasificaciones que ha recibido la prueba de Papanicolaou, con diferentes sistemas para reportar las anomalías, siendo el SB el último establecido.

Tabla 1.1. Información de los sistemas citopatológicos para Papanicolaou.

Clase del Sistema	Sistema según George Nicholas Papanicolaou	Sistema Organización Mundial de la Salud. Reagan	Sistema Neoplasia Intraepitelial Cervical. Richart	Sistema Bethesda (SB)
I	Ausencia de células atípicas o anormales	Normal	Normal	Dentro de límites normales
II	Células atípicas pero sin evidencia de malignidad	Inflamación		Otra infección reactiva y reparativa
III	Células sugestivas de malignidad pero no comprobadas	Displasia leve	HPV	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
			CIN 1	
		Displasia moderada	CIN 2	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
Displasia severa	CIN 3			
IV	Cambios más sugestivos de malignidad que requieren más estudio	Carcinoma in situ		
V	Células atípicas concluyentes de malignidad	Carcinoma escamoso invasivo		
		Adenocarcinoma		

Fuente: (Deidre Gifford), www.gineconet.com y [ECHEVERRI_00].

El SB contiene una nueva clasificación de células escamosas de significado indeterminado o ASCUS (AGCUS) (Deidre Gifford)⁶. Esta categoría puede ser usada por patólogos para significar la presencia de células atípicas las cuales no son claramente displásicas, estas son de significado indeterminado. En (Anthony Miller) se especifica el ASCUS como una agrupación que abarca lesiones del SB que pueden ser identificadas en una categoría como displasia mínima.

Sin embargo, el SB no ha sustituido completamente a los sistemas de Reagan y Richart que aún siguen en uso (Jaime Prat). Si hablamos del contexto internacional, la implantación del SB en Europa ha sido heterogénea: si bien se ha aceptado en los países del área Mediterránea, en Inglaterra y Norte de Europa, donde existe una tradición citológica diferente de la norteamericana, la implantación ha sido escasa. En España se usa con frecuencia, aunque siguen

⁶ Ver http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1281/mr1281.ch3.pdf (Última visita, 20 de enero de 2006)

utilizándose los términos de CIN y displasia, así como en otras partes del mundo. Para (Anthony Miller) en los informes suelen añadirse sinonimias entre las distintas clasificaciones. Mientras que según [ECHEVERRI_00] las controversias y confusiones que genero el SB, en la actualidad se superaron y se unificó la nomenclatura a nivel mundial. Como muestra de ello [MIRANDA_05], en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander, hoy en día el sistema utilizado es el SB.

1.1.4 Espectro de Impedancia Eléctrica. El espectro de impedancia eléctrica (EIE) es una representación de la magnitud, o la parte real, dependiendo de las características del equipo de medición, de la impedancia eléctrica en función de la frecuencia. En este trabajo se estudiaron las propiedades eléctricas de tejido cervicouterino in-Vitro en la zona de dispersión β , es decir, frecuencias entre 1KHz a 1MHz (ver numeral 1.2). Debido a las condiciones propias de los tejidos, es posible obtener mediciones diferentes de espectro de impedancia eléctrica para el estado normal y el neoplásico [BROWN etal_00], [MIRANDA_05].

El comportamiento eléctrico dependiente de la frecuencia de una célula está determinado por la conductividad de los espacios intra y extra celulares, y la permitividad de la membrana [WALKER etal_00].

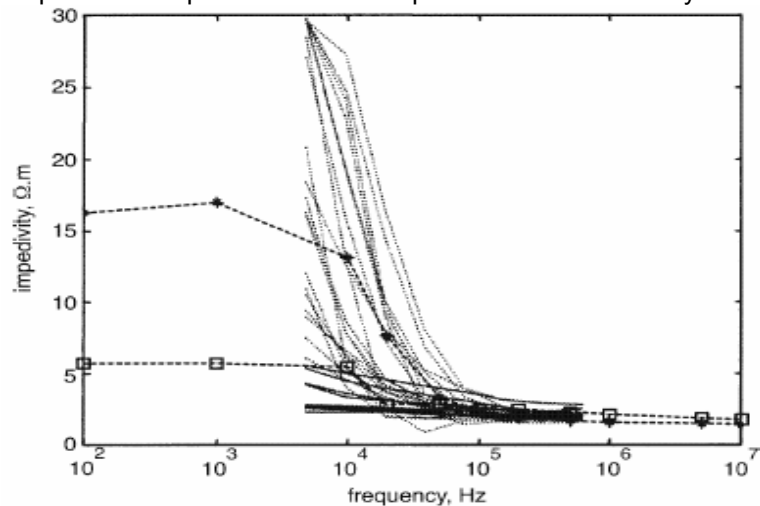
En la figura 1.13 se observa las diferencias entre las propiedades eléctricas de tejidos normales y displásicos (con NIC III) mediante la variación en la magnitud de la impedancia eléctrica en el tejido con respecto a la frecuencia. Se puede notar a bajas frecuencias una alta impedancia para tejidos normales, en contraste con los tejidos con NIC III. Los cambios del tejido en el progreso de normal a CIN III, incluyen un incremento en la razón núcleo/citoplasma, perdida en la capa superficial de células aplanadas y un incremento en el volumen del espacio extra-celular, alteraciones de la membrana nuclear a nivel morfológico. Sin embargo, si bien estos cambios son constantes y observantes, no dejan de tener cierto rango de subjetividad pues varían dependiendo de la

calidad de la fijación de las células, de la tinción y del entrenamiento del observador.

Es de tener en cuenta que los cambios morfológicos son una parte de información que la célula maligna evidencia o expresa. Hay otras propiedades relacionadas con el metabolismo de estas, que no se conocen y es precisamente lo que se desea hacer con la impedancia, como una resultante del comportamiento celular.

A baja frecuencia, la capacitancia de la membrana celular tiene alta impedancia, y la corriente esta limitada por caminos estrechos en el espacio extracelular del epitelio. Sin embargo, en tejidos displásicos, estos caminos son significativamente anchos, y ofrecerán menos resistencia. También la reducción en el volumen de las células disminuye los caminos complicados alrededor de las células aplanadas presentes en el epitelio normal. El efecto del aumento en el ancho de estos caminos es una gran reducción de la impedancia a bajas frecuencias.

Figura 1.13. Espectro de Impedancia Eléctrica para datos modelados y medidos.



..... Tejido normal (medido). — Tejido con NIC III (medido).
 ---*--- Tejido normal (modelado). ----□---- Tejido con NIC III (modelado).

Fuente: WALKER D.C, BROWN B.H. Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue. Department of Medical Physics and Clinical Engineering. University of Sheffield. 2000. [ALEMÁN_05]

El EIE se puede medir de varias formas, siendo la medición tetrapolar una de ellas, esta emplea cuatro electrodos de medición, dos para inyectar corriente al tejido y dos para medir el potencial resultante. Usando esta configuración de electrodos se logra minimizar el efecto de los voltajes e impedancias de polarización. Para este tipo de medición se pueden utilizar varios materiales biocompatibles como electrodos, siendo el oro un metal que muestra buenas propiedades electroquímicas al entrar en contacto con el tejido.

1.1.5 Modelo de Cole-Cole. El modelo Cole-Cole [COLE_41], es un modelo teórico-experimental que describe de manera correcta el comportamiento del espectro de impedancia eléctrica en la zona de dispersión β . Una descripción meramente teórica de las características eléctricas de los tejidos es complicado; en [ALEMÁN_05] se presenta una descripción detallada de las propiedades eléctricas de tejidos y un modelo físico que lo describe.

1.1.6 Obtención de los parámetros del modelo Cole-Cole. Existen varias técnicas para obtener los parámetros del modelo de Cole-Cole. En [XIANG etal_01] se presenta un método de inversión directa del espectro de impedancia eléctrica para la obtención de los parámetros del modelo de Cole-Cole, los cuales fueron estudiados estadísticamente por Xiang et. al, como se reporta en [XIANG_03]. Otro autor que desarrolló un método para obtener dichos parámetros es [WATERWORTH etal_00], quien se basa en la relación de Krammers-Kronig. En [GABRIEL3 etal_96] se reporta que técnicas de mínimos cuadrados son convenientes para su estimación. Asimismo [BROWN etal_00] expresa que aplicando un procedimiento del modelado inverso, los parámetros eléctricos que describen la estructura del tejido pueden ser determinados.

Del mismo modo, en [MIRANDA_05] se reporta un nuevo algoritmo basado en un ajuste inicial al modelo de Debye, la inversión directa de Xiang y el uso de

un algoritmo genético para el correcto ajuste de los datos. El algoritmo planteado presenta una buena inmunidad al ruido y requiere de pocos puntos espectrales (mínimo siete) para obtener el valor de los parámetros del modelo Cole-Cole.

El programa permite introducir datos de frecuencia (en Hz) y la parte real de la impedancia eléctrica (en Ω -m) y proporciona los parámetros α , c , τ , R_0 , R_∞ y m , al mismo tiempo el error entre los datos experimentales y el modelo de Cole-Cole. Este desarrollo es de gran utilidad para el análisis de los datos de impedancia obtenidos en el presente trabajo.

1.1.7 Nuestro proyecto. En la tabla 1.2 se pueden observar los diferentes grupos de trabajo para el desarrollo de proyectos de grado de ingeniería electrónica encaminados a la detección temprana de cáncer, en la Universidad Industrial de Santander. El presente proyecto hace parte de estos grupos dando continuidad al trabajo realizado por Andrea Robles y Felipe Chávez, efectuando la automatización del equipo y haciendo mediciones de impedancia eléctrica que contribuyan a la evaluación de la técnica.

Tabla 1.2. Trabajos de pregrado en el área de investigación en bioingeniería encaminados a la detección temprana de cáncer, Universidad Industrial de Santander.

NOMBRE DEL TRABAJO	INTEGRANTES
MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO DE CUELLO UTERINO IN-VITRO	Leonor Robles Felipe Chávez
DISEÑO Y MONTAJE DE UN SISTEMA DE ADQUISICIÓN DE SEÑALES DE VOLTAJE PARA LA MEDIDA DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO HUMANO	Juan Vargas Cristian Garcia
DISEÑO DE UNA FUENTE DE CORRIENTE DE PULSOS BIFÁSICOS PARA MEDICIÓN DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO HUMANO	Fidel Mieles Astrid Cubides
SERVIDOR USB USANDO CIRCUITO INTEGRADO ESPECIALIZADO Y TECNOLOGÍA DSP.	Roberto Durán Andres Badillo
SOFTWARE PARA LA MEDICIÓN DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN CUELLO UTERINO	Ludwing Garcia Francisco Valle
MODELADO Y SIMULACIÓN DE TEJIDO EPITELIAL ESTRATIFICADO	Belis Alemán Blanca Páez
IMPLEMENTACIÓN DE UN BIOIMPEDANCIOMETRO PARA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE	Jesus Acero

IMPEDANCIA ELÉCTRICA VITRO	Albert Delgado
MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO SANO Y DISPLÁSICO IN-VITRO. SEGUNDA FASE.	Gretty Aponte Julio Cibel Caro

Fuente: MIRANDA, David. "Detección precoz de cáncer de cuello uterino basada en espectro de impedancia eléctrica". Trabajo de grado para Maestría en Ingeniería Electrónica. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, 2005.

1.2 INTERACCIÓN DE LA ELECTRICIDAD CON TEJIDOS BIOLÓGICOS.

Las propiedades dieléctricas de los tejidos biológicos resultan de la interacción de la radiación electromagnética con los componentes celulares a nivel ultraestructurales y molecular [GABRIEL1 etal_96]. Por tanto, es posible relacionar una impedancia eléctrica a tejidos biológicos, la cual es función de la frecuencia. La dependencia de la frecuencia está determinada por la constitución misma de los tejidos, dada por elementos resistivos y capacitivos (almacenamiento de energía). Las diversas estructuras de los tejidos son asociadas con diferentes bandas de frecuencias dentro de espectro dieléctrico [BROWN etal_00], llamadas regiones de relajación α , β y γ en baja, media y alta frecuencias, respectivamente. Además de estas, se pueden presentar otras dispersiones, autores como [GABRIEL3 etal_96], [IVORRA_05] reportan la existencia de otra región de dispersión llamada δ , la cual se encuentra entre las dispersiones β y γ , alrededor de 100MHz, y puede ser causada por momentos dipolares de grandes moléculas tales como las proteínas. A continuación se describen las tres regiones de dispersión más relevantes en la literatura:

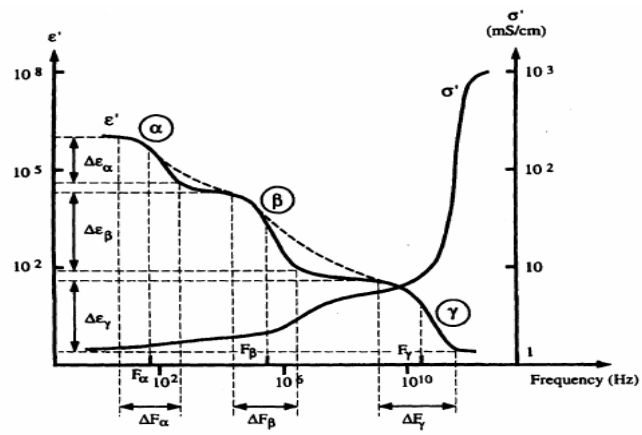
1.2.1 Zona de Dispersión α : Representa la zona de bajas frecuencias (Hz), esta asociada con procesos de difusión iónica en el sitio de la membrana celular o acumulación de carga en la membrana. Se puede considerar que en esta región la corriente atraviesa solamente el espacio extracelular de las capas superficiales, por tanto la célula posee una elevada impedancia. Tal como se reporta en [ROBLES & CHAVEZ_05], una de las razones por las cuales no se realizan mediciones en la región de dispersión α es que esta no

proporciona información relacionada con el estado y la forma de un tejido, y por consiguiente trabajando en esta zona no es posible diferenciar entre un tejido sano y uno displásico. Ver figura 1.16.

1.2.2 Zona de Dispersión β : Corresponde a la banda de frecuencias de unos pocos kHz a 1MHz, donde las estructuras celulares son el principal determinante de la impedancia del tejido. Esta dispersión es esencialmente debida a mecanismos de carga capacitivos de las membranas celulares. Cuando la frecuencia aumenta, la reactancia capacitiva de la célula disminuye, lo cual induce un incremento en el flujo de corriente que circula a través del medio intracelular, y por consiguiente una disminución en la impedancia del tejido. Es decir, la corriente puede penetrar las membranas de la célula y atravesar los espacios intracelular y extracelular. Dentro de la dispersión β , a bajas frecuencias, la corriente pasa alrededor de las células, y a alta frecuencia pasa por las células, se determinará así por el volumen del espacio intracelular y, el tamaño del núcleo. El rango de frecuencias que caracteriza esta región es el concerniente al área de interés en el presente trabajo ya que esta dispersión se hace especialmente atractiva para la detección de tejidos patológicos [IVORRA_05], tales como los correspondientes al cáncer de cervix; conociendo la estructura de los tejidos con la medición de la bioimpedancia. Ver figura 1.16.

1.2.3 Zona de Dispersión γ : Pertenece a la región a altas frecuencias (GHz), donde la estructura molecular es el factor determinante. Es debida a la polarización de moléculas de agua. Según [ROBLES & CHAVEZ_05] a altas frecuencias el tejido pierde su especificidad eléctrica, y su comportamiento es similar a un electrolito, desde entonces su permeabilidad e impedancia están dominadas por la relajación del agua libre en el tejido. Ver figura 1.16.

Figura 1.14. Dependencia de frecuencia de permitividad y conductividad de tejidos biológicos.



Fuente: IVORRA A. "Contributions to the measurement of electrical impedance for living tissue ischemia injury monitoring". Universidad Politécnica de Cataluña.. Barcelona. Febrero, 2005.

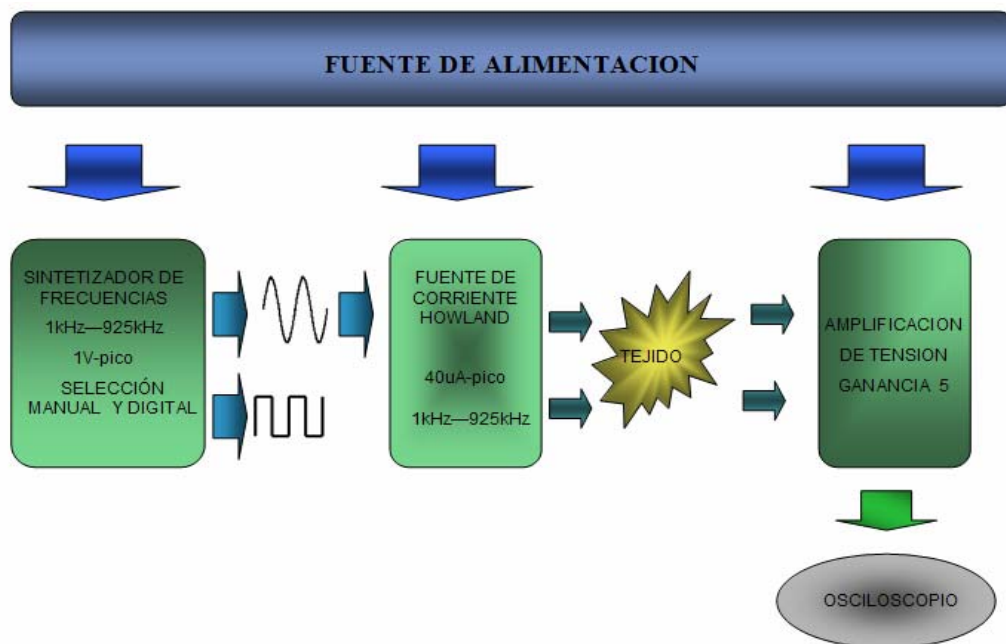
2. DISEÑO DE HARDWARE.

En el presente capítulo se dan a conocer las consideraciones de diseño a nivel de hardware, se inicia con una breve descripción del equipo que se automatizó [ROBLES & CHAVEZ_05] la cual servirá como sustento al rediseño de algunas de las etapas de las que se compone el sistema (sintetizador de frecuencias, fuente de corriente, etc.) y de aquellas que se han de incluir en el proceso de automatización del prototipo.

2.1 EL PROTOTIPO INICIAL.

A continuación se hará una breve descripción de equipo desarrollado en una primera etapa por [ROBLES & CHAVEZ_05] y que a su vez sirve como soporte para el desarrollo en hardware del presente proyecto. Este prototipo consta de una serie de bloques funcionales necesarios para la medición de bioimpedancia como se muestra en el siguiente diagrama de bloques:

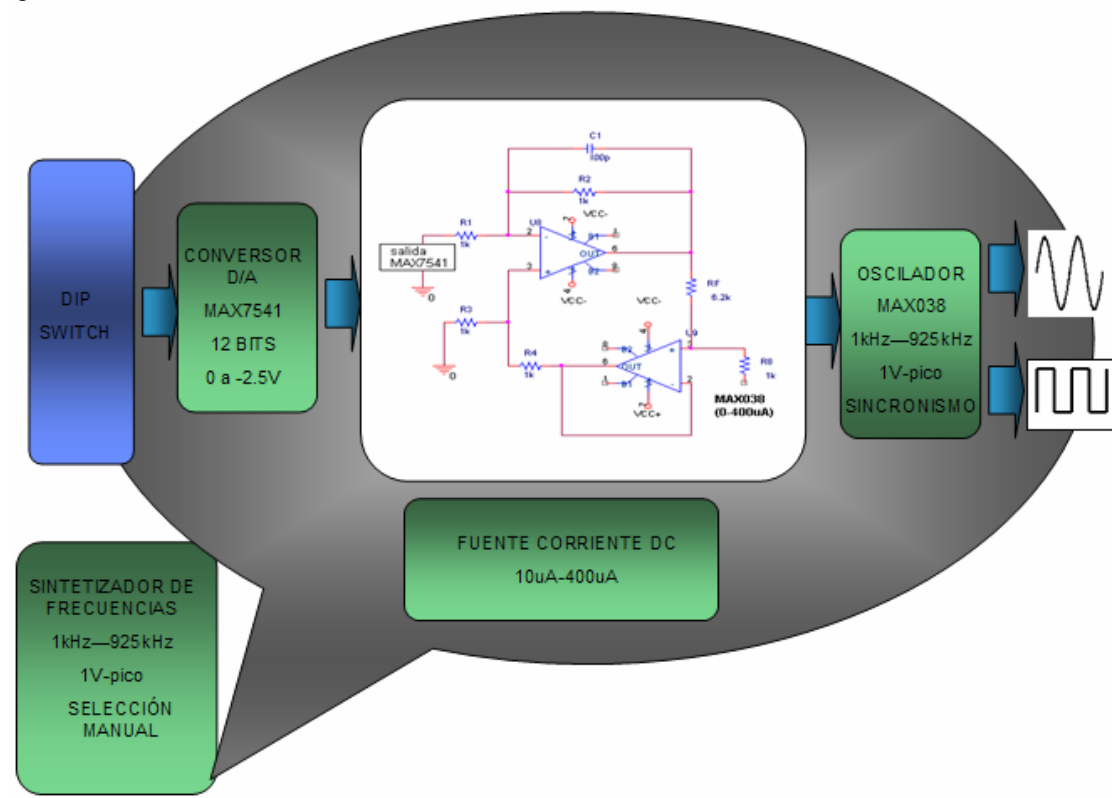
Figura 2.1. Diagrama de bloques del prototipo.



Fuente: Autores del proyecto.

2.1.1 Sintetizador de frecuencias. A través de este se genera una tensión senoidal de amplitud constante y frecuencia variable en el rango de 1kHz a 925kHz, conocida como zona de dispersión β del espectro de frecuencias, en el cual las estructuras de las células son el principal determinante de la impedancia del tejido [BROWN etal_00] (ver numeral 1.2).

Figura 2.2. Sintetizador de frecuencias.



Fuente: Autores del proyecto.

El sistema sintetizador esta básicamente constituido por un oscilador de precisión capaz de generar señales a las frecuencias de interés, para lo cual se utilizó un generador de señales de alta frecuencia (MAX038) el cual se encuentra configurado para generar tensiones senoidales de amplitud constante (1Vp) y frecuencias en el rango 1kHz – 925kHz, además de la forma de onda de salida seleccionada, este dispositivo genera una señal cuadrada (TTL) en fase con la señal de salida y a la misma frecuencia que sirve como

señal de sincronismo; la selección de la frecuencia la indica el fabricante a través de la siguiente expresión:

$$F_0 = \frac{I_{in}}{CF} \quad (2-1)$$

Donde

I_{in} es el valor de la corriente DC inyectada en uA.

CF es el valor de la capacitancia externa en pF.

Así se hace necesario aplicar una corriente D.C. (recomendada 10uA a 400uA) y seleccionar una combinación de capacitores para obtener una determinada frecuencia.

La corriente D.C. se genera mediante una fuente de corriente controlada por tensión con topología Howland modificada, cuya relación corriente tensión [TSUNAMI etal_04], [ROBLES & CHAVEZ_05] esta dada por:

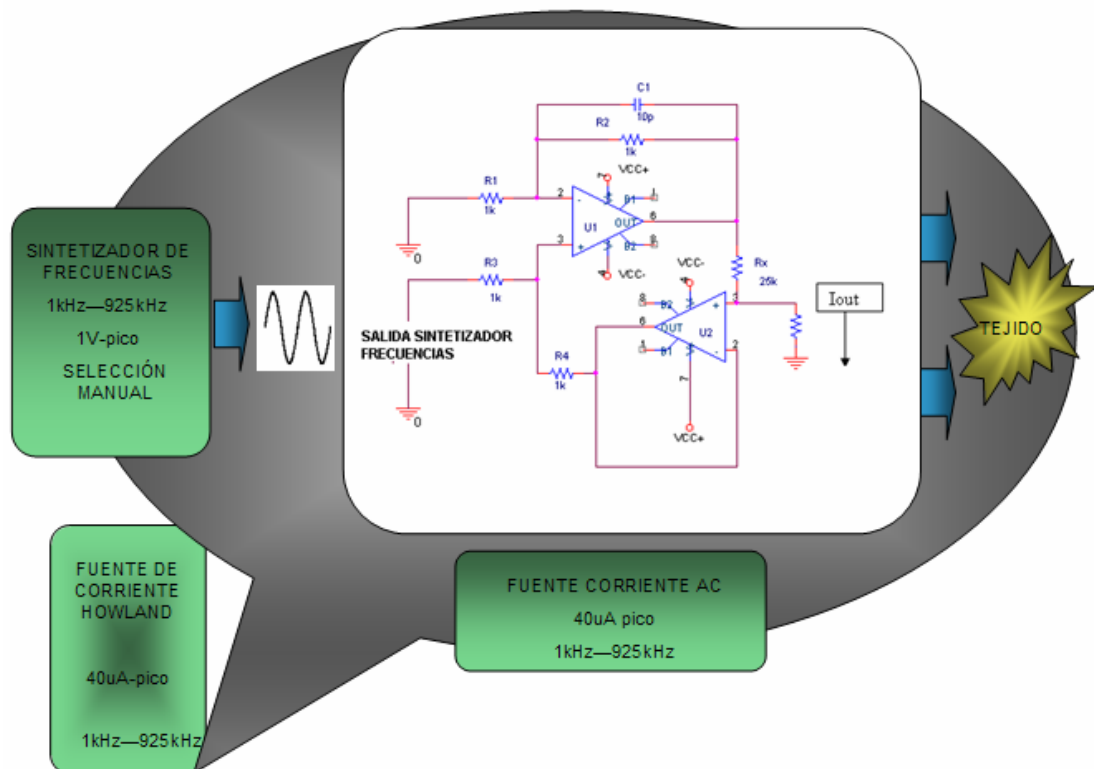
$$\frac{I_{out}}{V_{in}} = -\frac{1}{R_f} \quad (2-2)$$

Según esta relación, generando una tensión D.C. y mediante un control adecuado de su amplitud se obtienen los valores de corriente que necesita el generador de señales para modificar la frecuencia de la señal de salida; dicha tensión DC se obtiene mediante el uso de un conversor digital –análogo (MAX7541), el cual tiene 12 bits de resolución y una tensión de salida unipolar cuya polaridad es inversa a la tensión de referencia (2.5V, generada por una referencia de tensión AD6350); la combinación de bits de entrada al conversor se hace de forma manual mediante un *dip-switch*, también se da la opción de hacer esta combinación de bits de manera directa mediante la aplicación de

señales a niveles apropiados (TTL ,CMOS) a través de un puerto destinado para tal fin.

2.1.2 Fuente de corriente. La fuente de corriente es una de las etapas que conforman el sistema de medición de bioimpedancia, debido a que la impedancia de contacto entre los electrodos y la muestra de tejido puede variar, además de las variaciones en la impedancia del tejido para cada una de las frecuencias, se requiere que la fuente de corriente este en capacidad de mantener la amplitud de la corriente constante y una impedancia de salida idealmente infinita, en este caso, una impedancia de salida alta para no distorsionar la corriente que se aplica al tejido [WALKER_01];

Figura 2.3. Fuente de corriente howland modificada.



Fuente: Autores del proyecto.

El equipo tiene ensamblada una fuente de corriente multifrecuencia de topología howland modificada la cual genera una corriente de amplitud constante (40uAp) cuyo valor es independiente de la carga, en el rango de

frecuencias de interés; en su implementación hace uso de dos amplificadores operacionales (MAX437) que conforman un lazo de realimentación positiva con el fin de que la realimentación no distorsione la corriente de salida [CUSICK], [ROBLES & CHAVEZ_05].

La relación corriente tensión para esta fuente esta dada por:

$$I_{out} = \frac{V_{in}}{R_F} = \frac{(tension\ de\ salida\ MAX038)}{24.9K\Omega} = \frac{1V_p}{24.9K\Omega} \approx 40\mu A_p \quad (2-3)$$

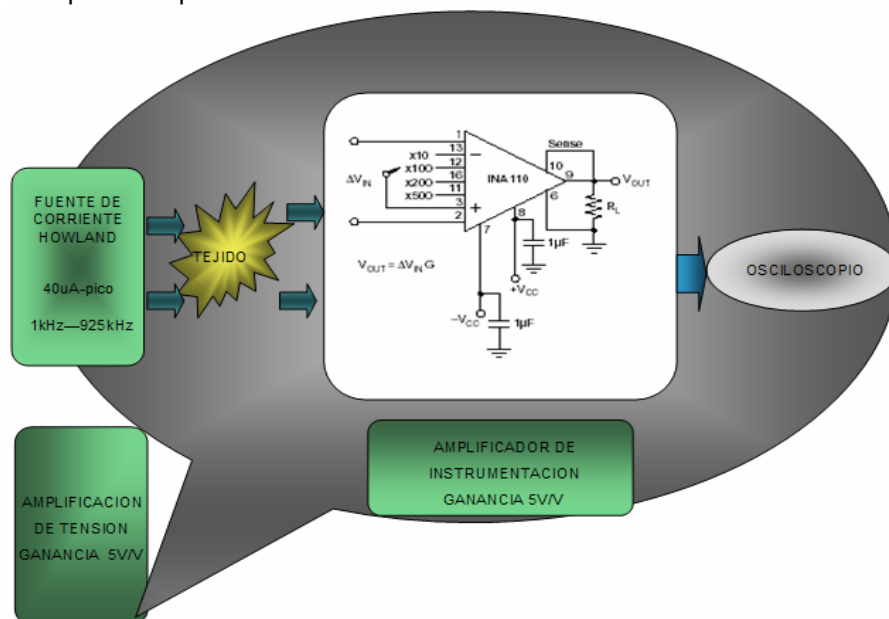
Donde

V_{in} es la amplitud pico de la señal proveniente del generador de señales.

R_F es el valor de la resistencia (ver figura 2.7).

2.1.3 Amplificación. La corriente que se aplica a través de dos electrodos, crea un potencial que es sentido por los otros dos electrodos, este es de tipo diferencial y se amplifica mediante un amplificador de instrumentación (INA110), al cual se le configura una ganancia de tensión de 5V/V; esta señal se visualiza usando un osciloscopio, y así, finalmente se pueden determinar los valores de magnitud de la impedancia del tejido a cada una de las frecuencias seleccionadas.

Figura 2.4. Etapa de amplificación.



Fuente: Autores del proyecto.

2.2. MEJORAS Y REDISEÑO DEL BIOIMPEDANCIOMETRO [ROBLES & CHAVEZ_05].

El bioimpedanciometro automatizado se compone de varios módulos funcionales, algunos de los cuales (sintetizador de frecuencias, fuente de corriente howland) ya habían sido implementados en el primer prototipo [ROBLES & CHAVEZ_05], y debieron ser modificados debido a los requerimientos de diseño y a los parámetros de algunos de los nuevos módulos incluidos (DAQ6008) con el fin de facilitar el proceso. Las modificaciones hechas se especifican en los diferentes numerales de los que se compone el presente capítulo.

El diagrama de bloques de la figura 2.5 ilustra cada uno de los módulos de los que se compone el equipo. El primer modulo corresponde al sistema de adquisición de datos y comunicación con el PC, para el cual se seleccionó el DAQ6008 de *National Instruments*, el cual cumple con los requerimientos en cuanto a operación se refiere y permite la construcción de un sistema portátil que facilita el desplazamiento del equipo para la toma de mediciones. Un segundo módulo lo compone el sintetizador de frecuencias, el cual debió ser adecuado según las nuevas condiciones de operación del sistema en general, los detalles se exponen en el numeral 2.2.2.

El tercer modulo corresponde al diseño de la fuente de corriente controlada por tensión, topología Howland mejorada. Se analizara el comportamiento de la fuente en términos de la fase dada la importancia que tiene esta variable en la medición a realizar.

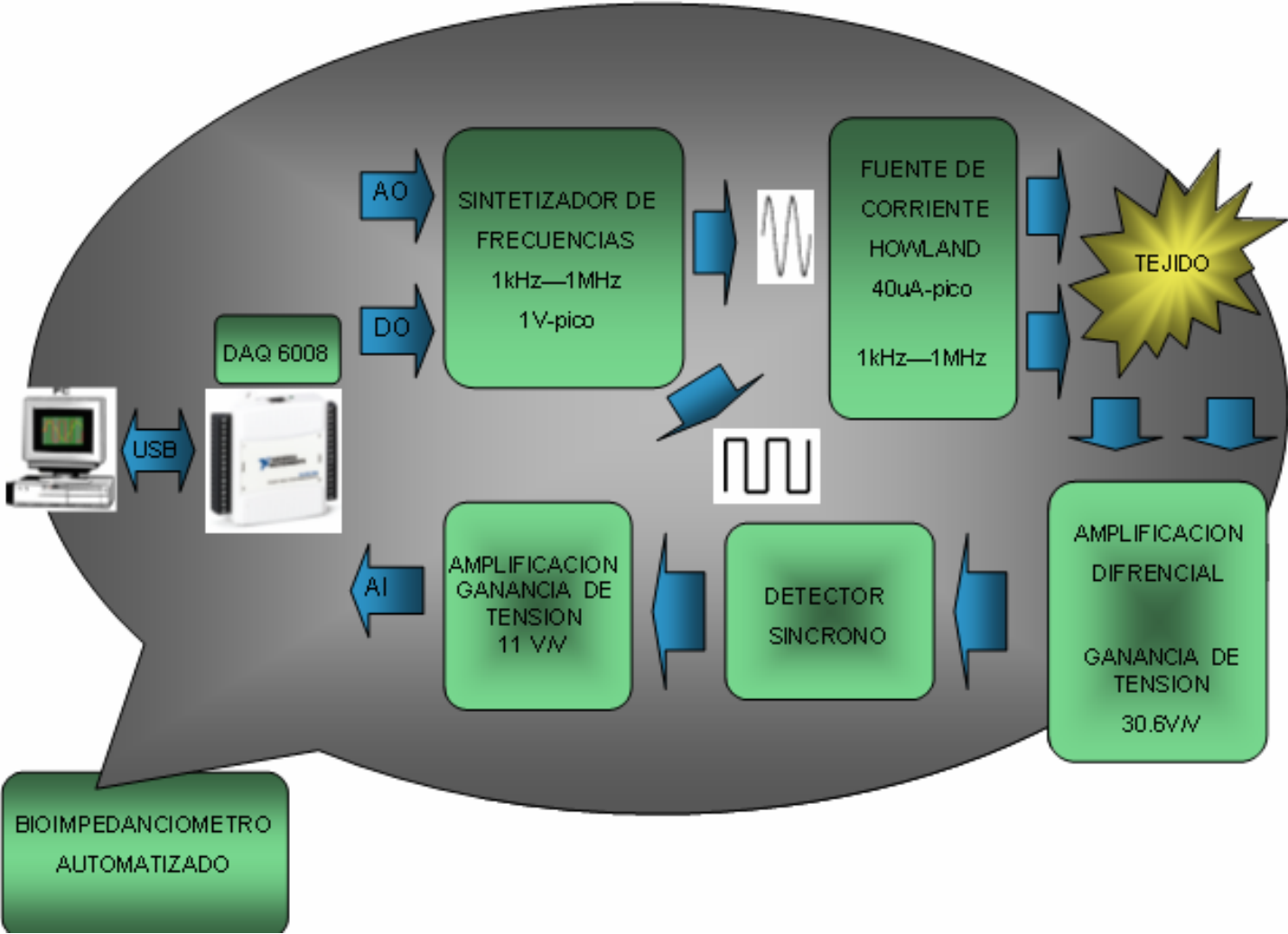
Para realizar estudios basados en medición de impedancia eléctrica de tejidos biológicos estos deben ser excitados de tal forma que se mantenga la linealidad en sus características eléctricas, de acuerdo con [SCHWAN_57] la linealidad de estas características del tejido dependen en gran medida de la intensidad de la energía con la cual es excitado, presentando un

comportamiento aproximadamente lineal para frecuencias e intensidades bajas [CUBIDES & MIELES_06], debido a esto, la amplitud de las corrientes manejadas por los medidores de bioimpedancia son del orden de los microamperios lo cual resulta en la necesidad de medir tensiones extremadamente pequeñas. De aquí la importancia de usar un amplificador de señales diferenciales con el fin de aumentar su amplitud [WALKER_01]; los detalles del diseño de esta etapa de amplificación se encuentran en el numeral 2.2.4.

El quinto módulo lo constituye el detector síncrono o detector sensitivo de fase, el cual genera una señal DC cuya amplitud es proporcional a la parte real de la impedancia eléctrica, siendo los valores de parte real de la impedancia de gran importancia ya que a partir de estos se logran obtener los parámetros del modelo Cole-Cole como muestra [MIRANDA_05]; en el numeral 2.2.6 se presenta una descripción detallada de este modulo.

Para ajustar la señal proveniente del detector sincrónico al rango dinámico de la entrada analógica del sistema de adquisición de datos y hacer un buen aprovechamiento de éste y de la resolución que ofrece el sistema, se implemento una etapa de amplificación.

Figura 2.5. Diagrama de bloques bioimpedanciometro automatizado.



Fuente: Autores del proyecto.

2.2.1 Modulo de comunicación y adquisición de datos. Para la implementación de este modulo se selecciono el sistema DAQ6008 de *National Instruments*; este es un modulo de adquisición de datos portátil multifuncional de propósito general que reúne las especificaciones técnicas requeridas en el presente proyecto, además de su bajo costo para las prestaciones y facilidades que ofrece tanto a nivel hardware como a nivel software.

El DAQ6008 se comunica con el computador a través del puerto USB (de sus siglas: *Universal Serial Bus*) el cual se ha convertido en un estándar en la arquitectura de los computadores personales de última generación para fines de intercambio de información con sistemas periféricos, logrando altas tasas de transferencia de datos en comparación con los sistemas tradicionales de intercambio de información como lo son el puerto serial y paralelo, razón por la cual estos últimos han sido sustituidos en los sistemas de computo y periféricos actuales.

El sistema DAQ6008 posee un sistema de alimentación que es soportada por el puerto USB; posee 8 canales independientes de entrada analógicos para señales referenciadas a tierra, con una resolución de 11 bits y un tasa de muestreo máxima de 10kS/s y pueden ser configurados como cuatro canales de entrada diferenciales con una resolución por canal de 12 bits manteniendo la tasa máxima de muestreo. En la tabla 2.1 se encuentran resumidas las características las entradas analógicas.

Tabla 2.1. Características de las entradas analógicas del DAQ6008.

TIPO DE CONVERTOR	Aproximaciones sucesivas
ENTRADAS ANALOGICAS	8 referenciadas a tierra 4 diferenciales
RESOLUCION	12 bits para entrada diferencial 11 bits para entrada referenciada a tierra
TAZA DE MUESTREO MAXIMA	10kS/s

RESOLUCION DE TEMPORIZACION	41.67ns(tiempo base 24MHz)		
EXACTITUD DE TEMPORIZACION	100ppm de la tasa de muestreo		
RANGO DE ENTRADA	<table border="1"> <tr> <td>Entrada referida a tierra $\pm 10V$</td> </tr> <tr> <td>Entrada diferencial $\pm 20V$; $\pm 10V$; $\pm 5V$; $\pm 4V$; $\pm 2.5V$; $\pm 2V$; $\pm 1.25V$; $\pm 1V$</td> </tr> </table>	Entrada referida a tierra $\pm 10V$	Entrada diferencial $\pm 20V$; $\pm 10V$; $\pm 5V$; $\pm 4V$; $\pm 2.5V$; $\pm 2V$; $\pm 1.25V$; $\pm 1V$
Entrada referida a tierra $\pm 10V$			
Entrada diferencial $\pm 20V$; $\pm 10V$; $\pm 5V$; $\pm 4V$; $\pm 2.5V$; $\pm 2V$; $\pm 1.25V$; $\pm 1V$			
VOLTAJE DE TRABAJO	$\pm 10V$		
IMPEDANCIA DE ENTRADA	144k Ω		
PROTECCION CONTRA SOBREVOLTAJE	$\pm 35V$		

Fuente: *User guide and specifications USB 6008-6009, National Instruments.*

Tabla 2.2. Precisión de las entradas analógicas del DAQ6008.

ENTRADA ANALOGICA REFERIDA A TIERRA (UNIPOLAR)	
RANGO	PRESICION TIPICA(25°C) (mV)
$\pm 10V$	14.7
ENTRADA ANALOGICA DIFERENCIAL	
$\pm 20V$	14.7
$\pm 10V$	7.73
$\pm 5V$	4.28
$\pm 4V$	3.59
$\pm 2.5V$	2.56
$\pm 2V$	2.21
$\pm 1.25V$	1.70
$\pm 1V$	1.53

Fuente: *User guide and specifications USB 6008-6009, National Instruments.*

2.2.2 Sintetizador de frecuencias. Para lograr una mejora en uno de los factores críticos al momento de realizar las mediciones como lo es el tiempo en el que estas se realizan, se planteó la implementación de un sistema que permitiera hacer un control de las frecuencias a las cuales se realizaran las mediciones. Esta selección se efectuaba en forma manual a través de un conversor digital-análogo, como se menciona en el numeral 2.1.1. Este

convertor se sustituyo por una de las salidas analógicas de las que dispone el sistema de adquisición de datos DAQ6008 de *National Instruments*, además de la conmutación de condensadores con el fin de ajustar la frecuencia de la señal de salida del generador de señales, permitiendo así la selección de frecuencias desde el PC como se ilustra en el siguiente diagrama de bloques:

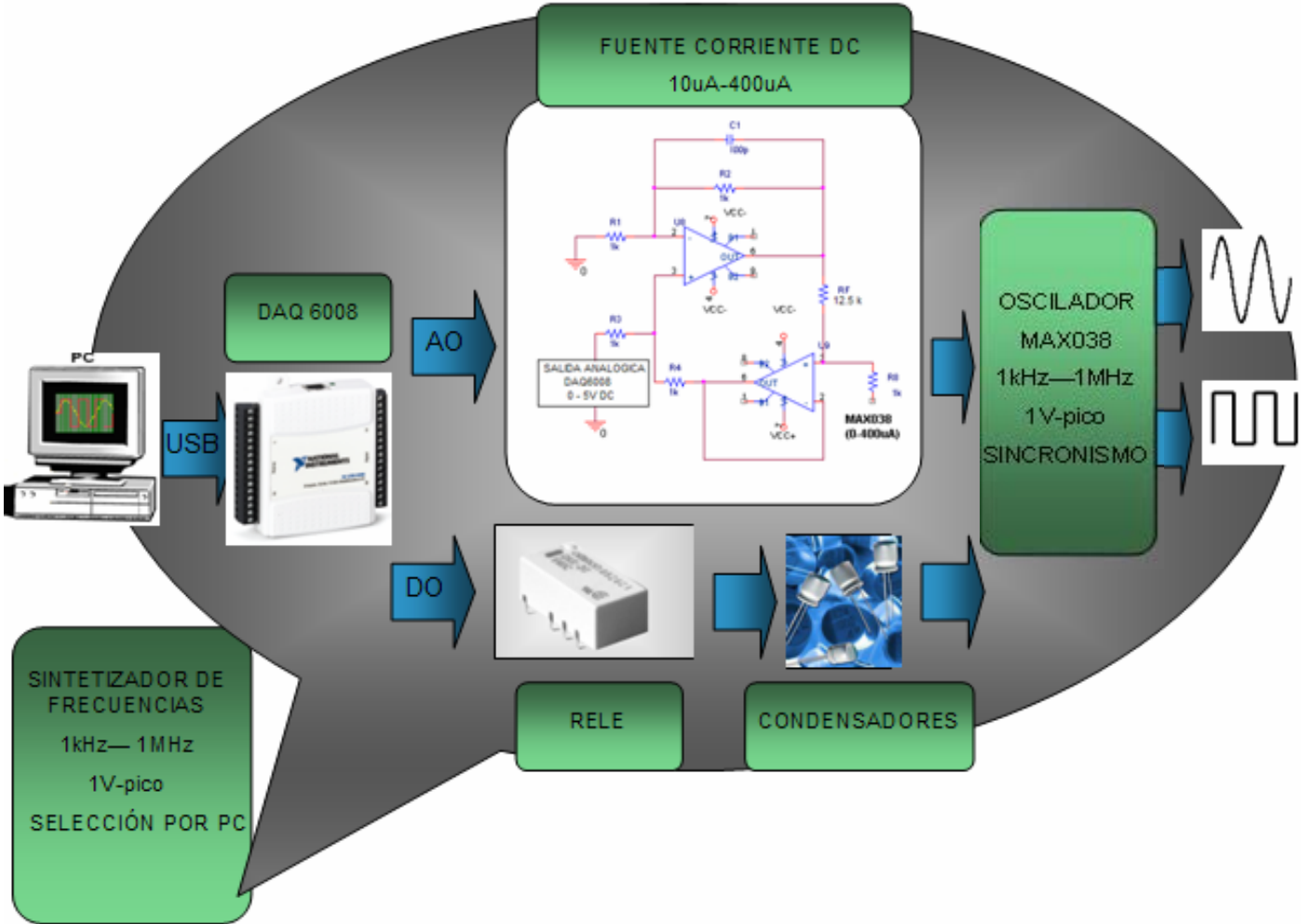
Las características de las salidas analógicas y digitales del DAQ6008 se ilustran en las siguientes tablas:

Tabla 2.3. Características de las salidas analógicas del DAQ6008.

TIPO DE CONVERTOR	Aproximaciones sucesivas
RESOLUCION	12 bits
FRECUENCIA MAX. DE SALIDA	150Hz generada por software
RANGO DE TENSION DE SALIDA	0 a 5 V
IMPEDANCIA DE SALIDA	50 Ohm
CORRIENTE DE SALIDA	5mA
SLEW RATE	1V/uS
CORRIENTE DE SALIDA EN CORTOCIRCUITO	50mA
EXACTITUD ABSOLUTA(sin carga)	7mV

Fuente: *User guide and specifications USB 6008-6009, National Instruments.*

Figura 2.6. Diagrama de bloques sintetizador de frecuencias.



Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.4. Características de las entradas/salidas digitales del DAQ6008.

DIRECCION DE CONTROL	Cada canal se programa individualmente como entrada o salida.
TIPO DE SALIDA	Colector abierto.
COMPATIBILIDAD	TTL, LVTTTL, CMOS.
RANGO MAXIMO DE TENSION DE SALIDA	-0.5 a 5.8 V respecto a tierra.
RESISTENCIA <i>PULL-UP</i>	4.7 kΩ a 5V
POWER ON STATE	Alta impedancia.
VOLTAJE DE SALIDA BAJO (I=8.5mA)	0.8V
VOLTAJE DE SALIDA ALTO (I=-0.6mA)	2V min, 5V máx.
CORRIENTE DE FUGA	50uA

Fuente: User *guide and specifications USB 6008-6009, National Instruments.*

La fuente de corriente se modificó con el fin de ajustarla a los nuevos valores de tensión de entrada y de polaridad, implicando esto un cambio en el punto de aplicación de corriente y del valor de la resistencia que permite la selección de la corriente de salida la cual esta dada por:

$$I_{out} = \frac{V_{in}}{R_F} \quad (2-4)$$

Donde

V_{in} es el valor de la tensión DC aplicada a la fuente.

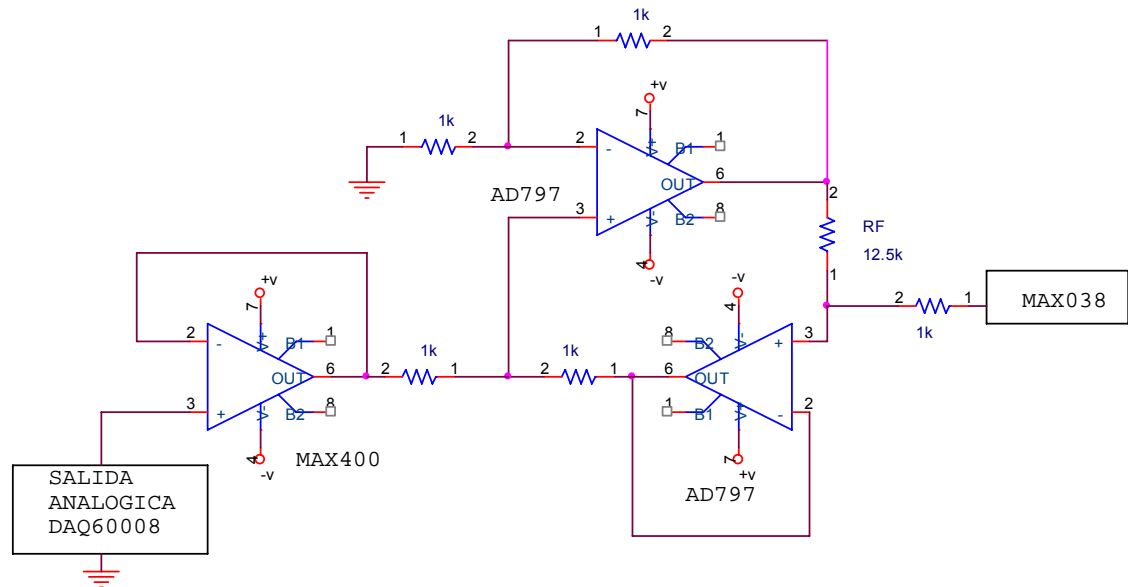
R_F es el valor de la resistencia que permite seleccionar el valor de la corriente de salida (ver figura 2.7).

Como se menciona anteriormente el generador de señales MAX038 opera con una corriente DC máximo de 400uA. Para obtener este valor de corriente a partir de máximo valor de tensión generado por el DAQ6008 (5V), se requiere de una resistencia de 12.5kΩ.

$$I_{out} = \frac{5V}{12.500\Omega} = 400\mu A \quad (2-5)$$

Dado que la salida analógica puede suministrar una corriente máxima de 5mA, se implementó un *buffer* con el fin de proteger dicha salida contra sobrecorrientes que se puedan presentar, usando para ello el amplificador operacional de referencia MAX400, este dispositivo seleccionó ya que presenta buenas características en DC como un bajo offset 10uV máximo y bajo ruido, 0.35uV p-p máximo.

Figura 2.7. Selección de frecuencias (Fuente de corriente DC).



Fuente: Autores del proyecto.

En el ajuste de la frecuencia del generador de señales aparecen dos variables mediante las cuales se puede obtener una determinada frecuencia. Una de ellas es la corriente y la otra una capacitancia (20pF a 100uF, recomendada por el fabricante) que se conecta a uno de los pines del dispositivo. Para lograr el rango de frecuencias de interés se hizo necesario conmutar entre dos valores de capacitancia (ver tabla 2.5).

Tabla 2.5. Relación frecuencias, corrientes y capacitancias.

Rango de frecuencias	Rango de corrientes DC	Capacitancias
1.04KHz a 38.08KHz	11uA a 400 uA	10.36nF
38.08KHz a 483.1KHz	31.52uA a 400 uA	830pF
483.1KHz a 1.069MHz	180.63uA a 400 uA	360pF

Fuente: Autores del proyecto.

Esta conmutación se puede realizar mediante el uso de reles o de interruptores analógicos integrados, estos últimos presentan la ventaja de bajo consumo de potencia pero presentan desventajas primero, de introducir grandes valores de capacitancia, cuyos valores resultan apreciables al compararlos con los valores de los condensadores que serán conmutados y segundo, valores relativamente elevados de resistencia serie. Esto afecta la operación normal del oscilador; por lo que se optó por seleccionar reles de bajo consumo de potencia, baja resistencia de contacto y fácil consecución en el mercado. Con estos criterios se seleccionaron los reles de referencia KS24402 cuyas características se ilustran a continuación:

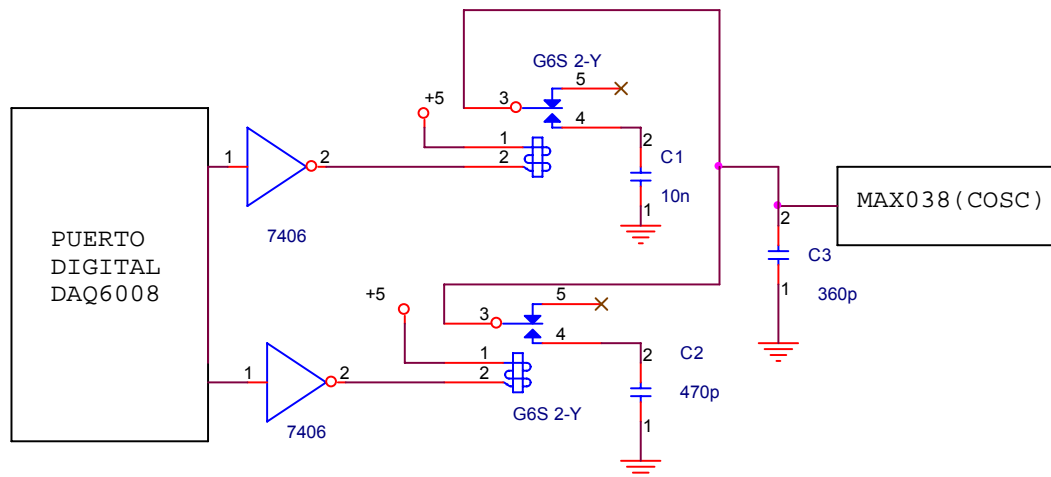
Tabla 2.6. Características del relé seleccionado.

RESITENCIA DE CONTACTO	75mΩ.
<i>SET TIME</i>	4ms máx.
<i>RESET TIME</i>	4ms máx.
RESISTENCIA DE AISLAMIENTO	1000 MΩ A 500VDC
RESISTENCIA DE LA BOBINA	150Ω
TENSION DE ALIMENTACION	5V
VIDA UTIL	100000000 operaciones min

Fuente: Hoja de datos del Fabricante.

La excitación de estas bobinas se hace a través de dos de las líneas digitales del DAQ6008 configuradas como salidas. Estas pueden suministrar corrientes máximas hasta de 8.5mA (ver tabla 2.4), por lo que se hizo necesario el uso de un *buffer* digital para excitar las bobinas de los relés y proteger las salidas digitales, usando para ello el integrado 7406, el cual contiene seis *buffer*, cuya etapa de salida es de colector abierto, permitiendo alimentar cargas hasta de 30V, para efectos del presente trabajo se configuró para una salida de 5V valor que resulta suficiente para la correcta operación de cada relé.

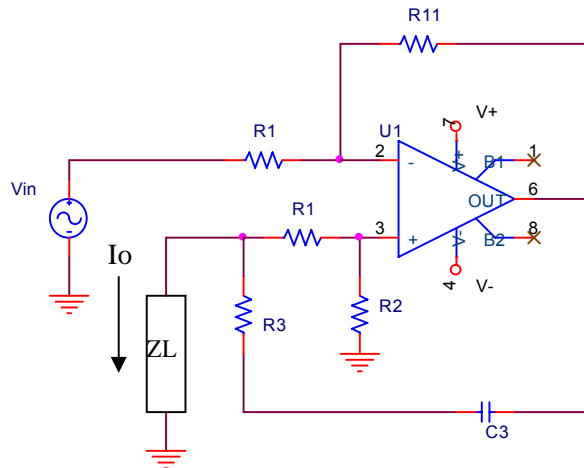
Figura 2.8. Selección de frecuencias (conmutación de condensadores).



Fuente: Autores del proyecto.

2.2.3 Fuente de corriente AC. La topología de la fuente de corriente se sustituyó por la topología Howland mejorada [CUBIDES & MIELES_06] ver figura 2.10. Con esta nueva configuración se aplican al tejido dos señales de corriente desfasadas 180 grados entre si con el fin de reducir las tensiones en modo común [RIGAUD_96] y los errores de fase [ACKMANN_84].

Figura 2.9: Fuente de corriente Howland mejorada.



Fuente: Autores del proyecto.

Para la fuente de corriente de la figura anterior la relación tensión corriente esta dada por:

$$\frac{I_o}{V_{in}} = \frac{1}{\left(\frac{R_2 - R_1 - Z_3}{R_1 + R_2}\right)Z_L - Z_3} \quad (2.6)$$

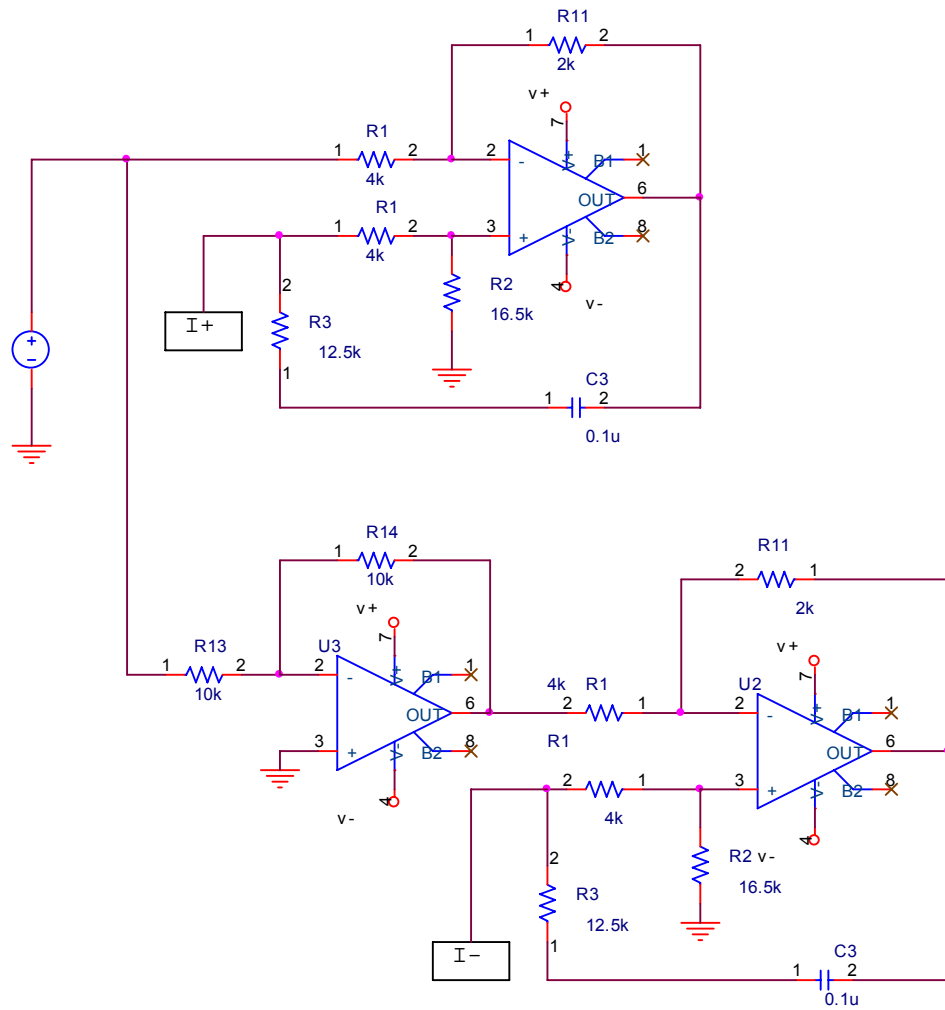
Donde:

$$Z_3 = \frac{sC_3R_3 + 1}{sC_3R_3} \quad (2.7)$$

Los valores de C3 y R3 se seleccionan de tal forma que para todo el ancho de banda en el que opera la fuente se cumpla que $R_2 - R_1 \approx |Z_3|$. Si se cumple esta condición, la expresión (2.6) se reduce a:

$$I_o \cong \frac{V_{in}}{R_3} \quad (2.8)$$

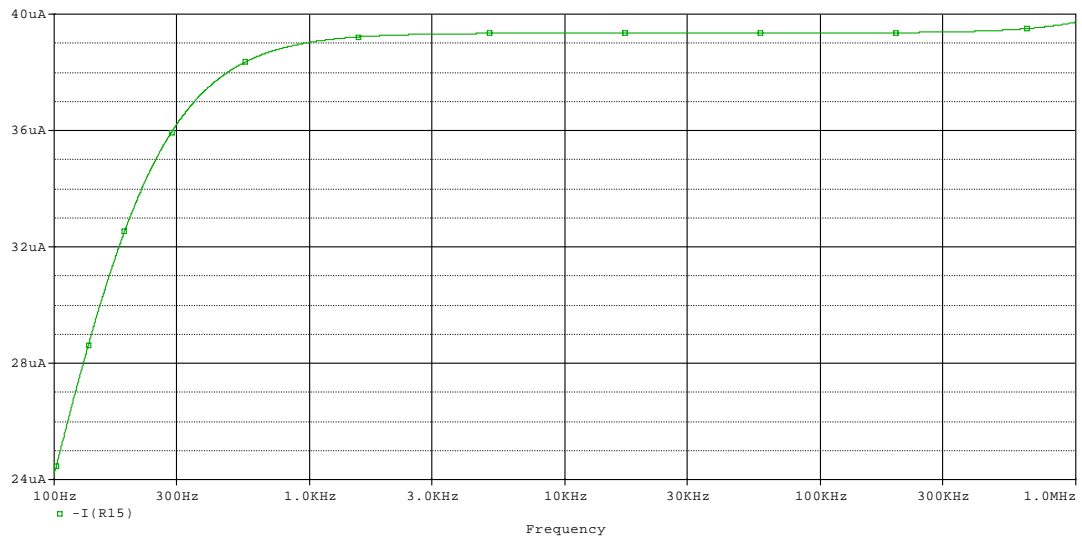
Figura 2.10: Fuente de corriente Howland mejorada implementada.



Fuente: Autores del proyecto.

Mediante el diseño ilustrado en la figura anterior se obtiene una corriente de $40\mu\text{A}$ pico, en el rango de frecuencias de interés ver figura 2.11.

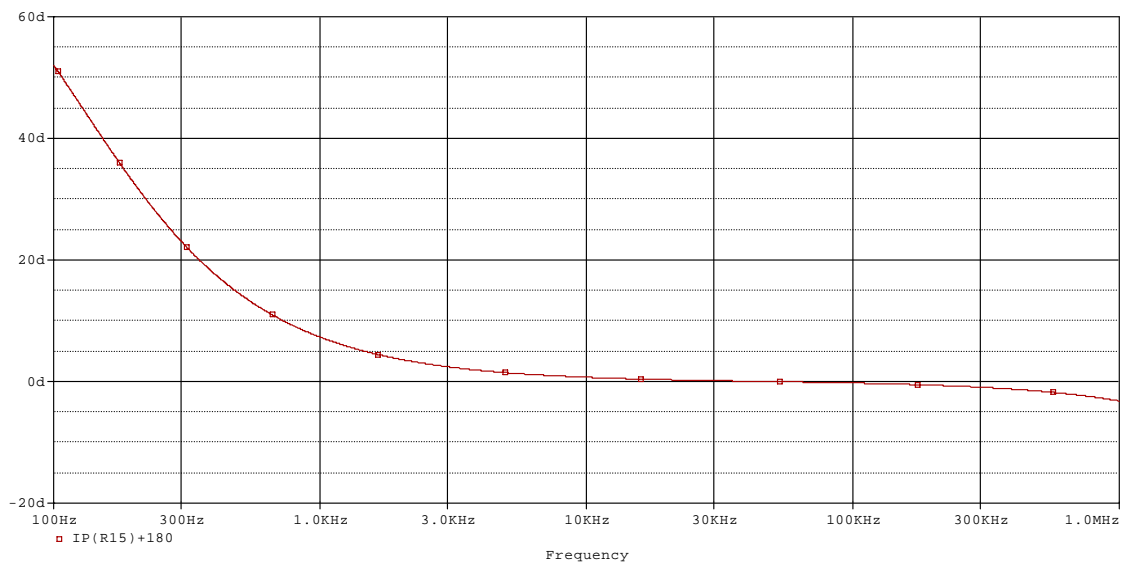
Figura 2.11: Resultado de la simulación para la respuesta en amplitud de la fuente diseñada.



Fuente: Autores del proyecto.

También es importante conocer la respuesta en fase de la fuente dada la importancia que tiene esta variable en la medición de la parte real de la impedancia. En la figura 2.12 se muestra la respuesta en fase para la fuente diseñada donde se aprecia un error de fase máximo de siete grados a 1KHz.

Figura 2.12: Resultado de la simulación para la respuesta en fase de la fuente de corriente (grados).

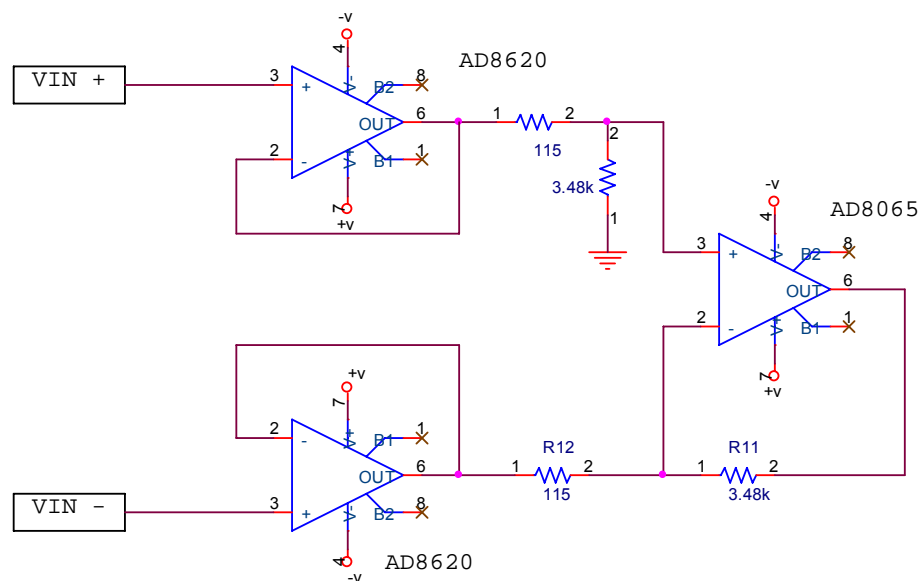


Fuente: Autores del proyecto.

2.2.4 Amplificación. Una vez se aplica la corriente senoidal a la muestra de tejido a través de dos electrodos, se generan potenciales proporcionales a la impedancia de dicho tejido. Estos potenciales son sensados a través de los otros dos electrodos. La diferencia de potencial que aparece entre éstos debe ser amplificada para su posterior tratamiento, para tal fin se implementó un amplificador diferencial debido a su buen comportamiento en cuanto a la respuesta en fase, siendo esta una de las variables de mayor importancia al momento de determinar la parte real de la impedancia de un tejido (ver numeral 2.2.6).

Con el fin de no distorsionar la medición dada la baja resistencia de entrada de este tipo de amplificador se implemento un *buffer* en cada una de sus entradas los cuales operan a una tensión de alimentación tal que no se produce saturación.

Figura 2.13. Amplificador diferencial.



Fuente: Autores del proyecto.

La tensión de salida para este tipo de amplificadores esta dada por [PALLAS]:

$$V_s = G_c * V_c + G_d * V_d \quad (2-9)$$

V_c y V_d son las tensiones en modo común y diferencial en la entrada del amplificador así:

$$V_c = \frac{V_2 + V_1}{2} \quad (2-10)$$

$$V_d = V_2 - V_1 \quad (2-11)$$

Y G_c y G_d son la ganancia diferencial y la ganancia en modo común del amplificador respectivamente, las cuales están dadas por las siguientes expresiones:

$$G_d = \frac{1}{2} \left[\frac{R_2}{R_1} + \left(1 + \frac{R_2}{R_1} \right) \frac{R_4}{R_3 + R_4} \right] \quad (2-12)$$

$$G_c = \frac{R_4 R_1 - R_2 R_3}{R_1 (R_4 + R_3)} \quad (2-13)$$

Dado que en un amplificador diferencial solo interesa que se amplifique la señal diferencia entre las tensiones de entrada, pero no la señal en modo común, se hace necesario que se cumpla la siguiente condición para que $G_c=0$:

$$\frac{R_4}{R_3} = \frac{R_2}{R_1} = k \quad (2-14)$$

Debido a la tolerancia de las resistencias empleadas (1%), la relación expresada anteriormente no se cumple, así la ganancia en modo común del amplificador no es igual a cero ósea la capacidad que tiene el amplificador de rechazar señales en modo común no es infinita, dicha capacidad se cuantifica a través de el factor de rechazo en modo común (CMRR) el cual esta dado por:

$$CMRR = 20 \log \left(\frac{G_d}{G_c} \right) = 20 \log \left(\frac{1}{2} \frac{R_1 R_4 + R_2 R_3 + 2 R_2 R_4}{R_1 R_4 - R_2 R_3} \right) [dB] \quad (2-15)$$

Al considerar el efecto de la tolerancia de las resistencias, se supone que todas las resistencias tienen una tolerancia α , la condición mas desfavorable se presenta cuando el denominador de la expresión dentro del logaritmo es máxima, este caso se presenta cuando:

$$\begin{aligned} R_1 &= R(1 + \alpha) \\ R_3 &= R(1 - \alpha) \\ R_4 &= kR(1 + \alpha) \\ R_2 &= kR(1 - \alpha) \end{aligned} \quad (2-16)$$

Reemplazando en 2-15 se obtiene:

$$CMRR_R = 20 \log \left(\frac{1}{2} \frac{2 + 2\alpha^2 + 2k(1 - \alpha^2)}{4\alpha} \right) [dB] \quad (2-17)$$

Si $\alpha \ll 1$ (100%)

$$CMRR_R \approx 20 \log \left(\frac{k+1}{4\alpha} \right) [dB] \quad (2-18)$$

Para los valores de ganancia 30.26V/V y tolerancia para las resistencias de 1% se obtiene un CMRR de 57.85dB, este valor resulta inferior a los ofrecidos por amplificadores de instrumentación (INA 110, INA217) y diferenciales integrados (AD830), pero estos presentan una respuesta en fase que altera de manera considerable el valor de la parte real de la impedancia a altas frecuencias (ver numeral 2.2.6).

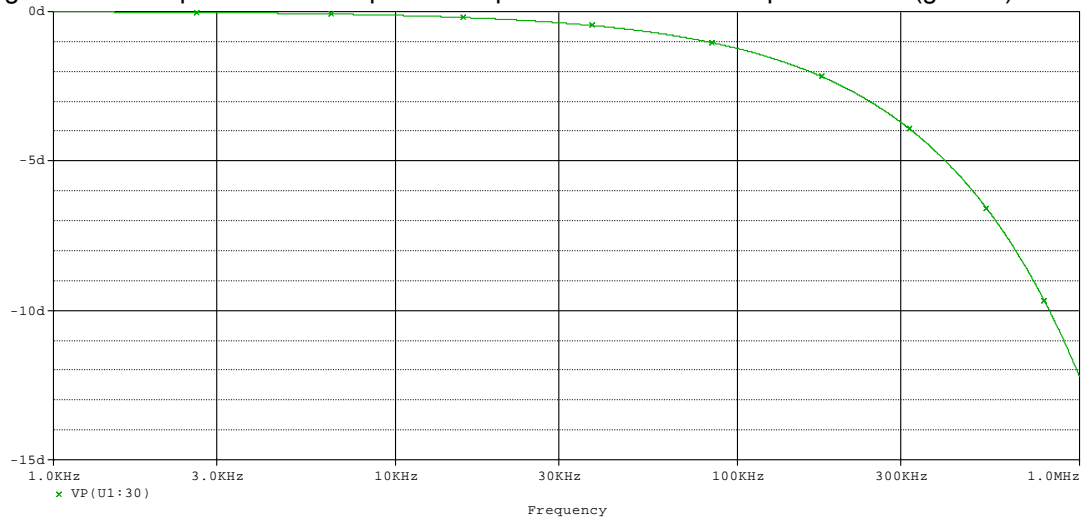
La selección del amplificador operacional para esta aplicación obedece a la necesidad de contar con buenas características en ancho de banda, factor rechazo en modo común, respuesta en fase, ruido, entre otras; con base en lo anterior se selecciono el amplificador de referencia AD8065, las principales características de este se muestran en la tabla 2.7.

Tabla 2.7. Características AD8065.

ANCHO DE BANDA -3dB (G=1)	145 MHz
RELACION DE RECHAZO EN MODO COMUN (CMRR)	100dB
TENSION DE OFFSET DE ENTRADA	1500uV
CORRIENTE DE OFFSET DE ENTRADA	10pA
SLEW RATE	180V/us
TENSION DE RUIDO REFERIDO A LA ENTRADA (f=10kHz)	7nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$
CORRIENTE DE RUIDO DE REFERIDO A LA ENTRADA (f=10kHz)	1fA/ $\sqrt{\text{Hz}}$
GANANCIA DE LAZO ABIERTO	114 dB
ALIMENTACION	$\pm 12\text{V}$

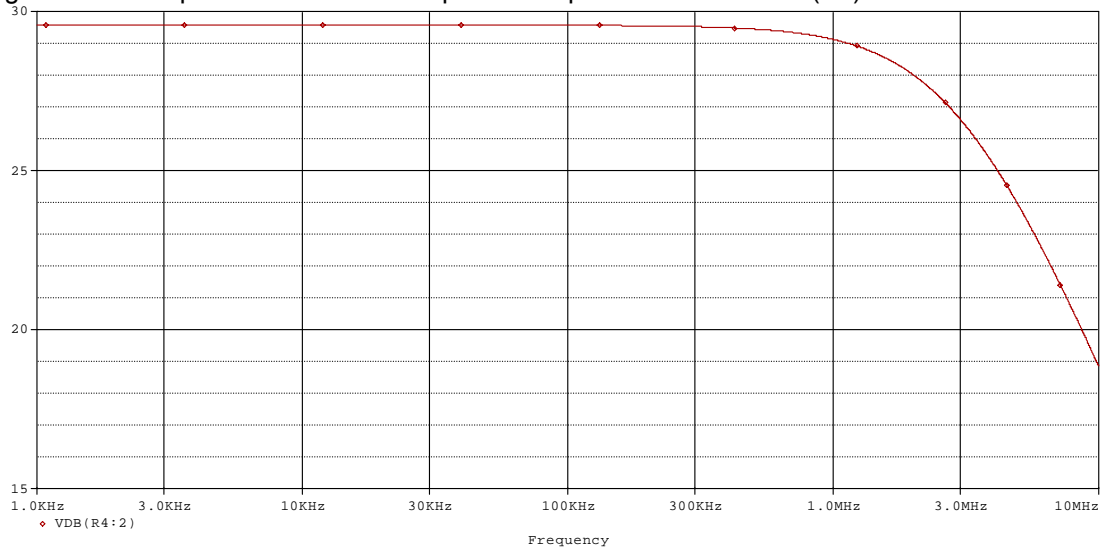
Fuente: Hoja de datos del Fabricante.

Figura 2.14. Respuesta en fase para el amplificador diferencial implementado (grados).



Fuente: Autores del proyecto.

Figura 2.15. Respuesta en frecuencia para el amplificador diferencial (dB).



Fuente: Autores del proyecto.

2.2.5 Filtrado. La interacción electrodo-electrolito genera una reacción electroquímica compleja donde aparecen potenciales producto del contacto entre el metal y el electrolito [ACKMANN_84], sumado a esto, las corrientes de polarización en la etapa de entrada del amplificador diferencial hacen que aparezca un nivel de DC amplificado a salida del amplificador diferencial, que puede llegar a saturar los dispositivos de las etapas posteriores, por esto se hace necesario eliminar este nivel de DC mediante una etapa de filtrado pasa altas.

En cuanto a consideraciones de diseño de la presente etapa se analizaron características importantes en la respuesta en frecuencia del sistema como lo son respuesta máximamente plana en la banda de interés (1kHz-1MHz) y respuesta en fase del sistema en dicha banda del espectro con el fin de minimizar los errores en fase introducidos, para su posterior corrección mediante el proceso de calibración.

2.2.5.1 Diseño del filtro pasa altas. En esta etapa se implemento un filtro de topología *Sallen-Key*, con frecuencia de paso de -3dB de 0.05 Hz con el fin de que los dos polos del sistema a la frecuencia de corte produzcan una

atenuación de 40dB al nivel de DC, también se pretende que los polos estén alejados de la banda de frecuencias de interés y no introduzcan efectos de fase a la señal en dicha banda.

La función bicuadrática de transferencia para el filtro pasa altas de segundo orden esta dada por:

$$T(s) = \frac{Ks^2}{s^2 + s\frac{w_o}{Q} + w_o^2} \quad (2-19)$$

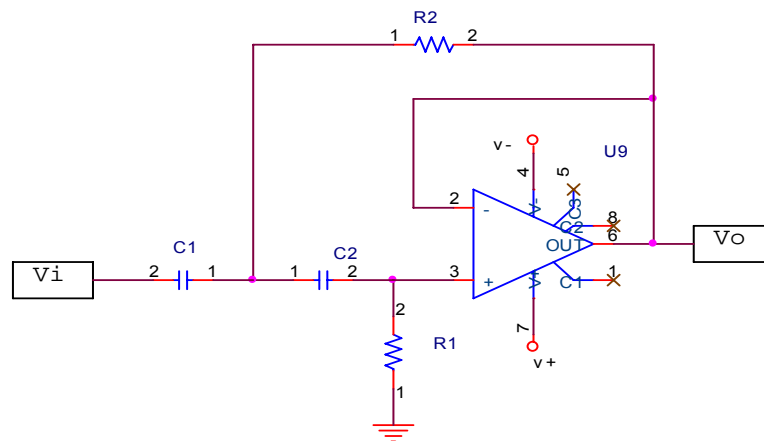
Donde:

K es la ganancia en la banda de paso

w_o es la frecuencia de corte de 3dB

Q es el factor de calidad de polo.

Figura 2.16. Filtro bicuadrático pasa altas topología Sallen-Key.



Fuente: Autores del proyecto.

Para la topología seleccionada (ver figura 2.16) la función de transferencia se expresa por:

$$\frac{V_o(s)}{V_{in}(s)} = \frac{s^2}{s^2 + \left(\frac{R_2(C_1 + C_2) + C_2 R_1(1-K)}{C_1 C_2 R_2 R_1} \right) s + \frac{1}{C_1 C_2 R_2 R_1}} \quad (2-20)$$

De las ecuaciones 2-19 y 2-20:

$$w_o^2 = \frac{1}{C_1 C_2 R_1 R_2} \quad \frac{w_o}{Q} = \frac{R_2(C_1 + C_2) + C_2 R_1(1-K)}{C_1 C_2 R_2 R_1} \quad (2-21)$$

Haciendo $K = 1$, $C_1 = C_2 = C$ y $w_o = 2\pi * f_o$:

$$f_o = \frac{1}{2\pi C \sqrt{R_1 R_2}} \quad \frac{f_o}{Q} = \frac{1}{\pi C R_1} \quad (2-22)$$

Mediante el análisis de sensibilidad se puede determinar la desviación de la respuesta ideal que presenta el sistema debido a la tolerancias de los elementos con los que se ensambla, así se puede determinar que tan sensibles son los polos en relación con variaciones en los valores de los componentes RC y ganancia del amplificador, estas sensibilidades se pueden cuantificar usando la función clásica de sensibilidad S_x^y la cual esta dada por:

$$S_x^y = \frac{\partial y}{\partial x} \frac{x}{y} \approx \frac{\Delta y / y}{\Delta x / x} \quad (2-23)$$

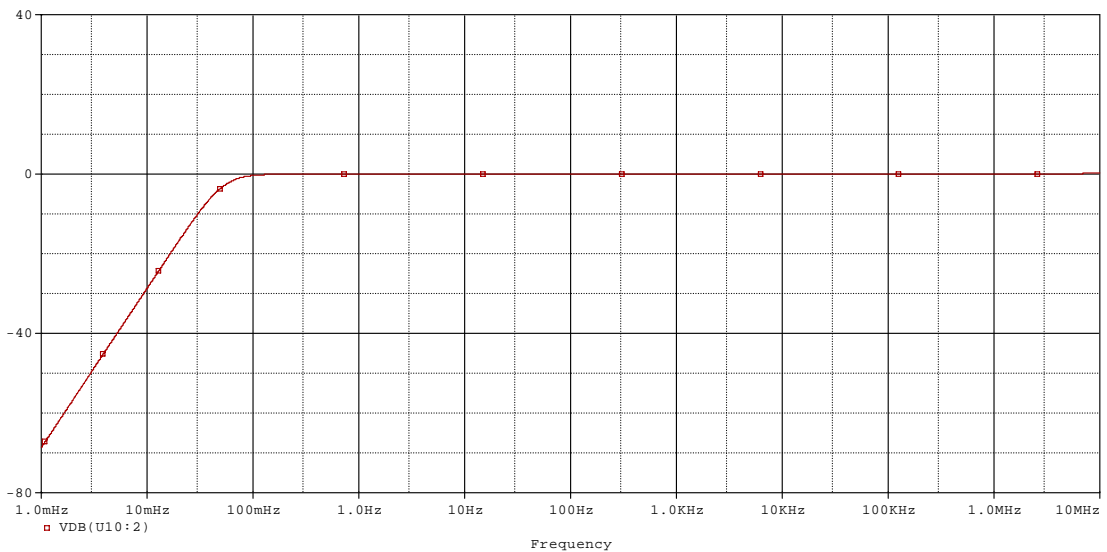
Así el valor S_x^y se usa para determinar el cambio por unidad en “y” debido al cambio por unidad en “x”; para este caso particular la variable “y” corresponde a cualquiera de los dos parámetros usados para caracterizar los polos w_o ó Q mientras “x” denota el valor de un componente (resistencia o condensador) o la ganancia [SEDRA_01]; para la topología de filtro seleccionada las sensibilidades están dadas por:

$$\begin{aligned}
S_K^{w_o} &= 0 \\
S_{C_i, R_i}^{w_o} &= -\frac{1}{2} \\
S_{R_1}^Q &= -S_{R_2}^Q = \frac{1}{2} \\
S_{C_1}^Q &= -S_{C_2}^Q = \frac{1}{2} - Q\sqrt{\frac{R_2}{R_1}}
\end{aligned}
\tag{2-24}$$

Tomando $C_1 = C_2 = 47\mu F$, $R_1 = 90.9k\Omega$, $R_2 = 46.4k\Omega$ se obtiene una frecuencia de corte de 0.05Hz y un factor de calidad de polo $Q = 0.671$ lo cual garantiza una respuesta máximamente plana en la banda de paso como se ilustra en la figura 2.17, además de una buena respuesta en fase figura 2.18; las sensibilidades para estos valores de resistencias utilizados son:

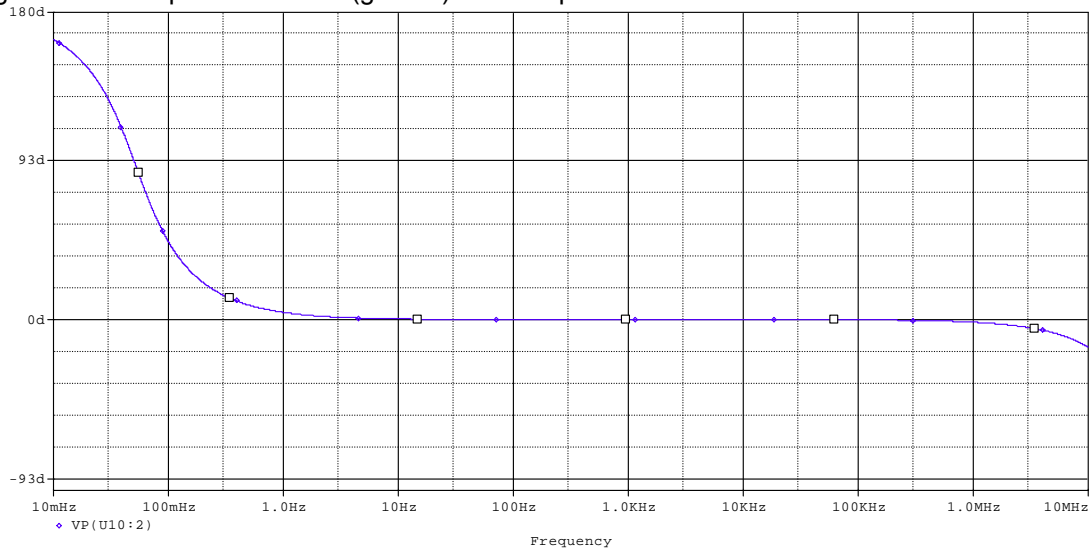
$$\begin{aligned}
S_K^{w_o} &= 0 \\
S_{C_i, R_i}^{w_o} &= -\frac{1}{2} \\
S_{R_1}^Q &= -S_{R_2}^Q = \frac{1}{2} \\
S_{C_1}^Q &= -S_{C_2}^Q = 0.002059
\end{aligned}
\tag{2-25}$$

Figura 2.17. Respuesta en magnitud (dB) del filtro pasa altas.



Fuente: Autores del proyecto.

Figura 2.18. Respuesta en fase (grados) del filtro pasa altas.



Fuente: Autores del proyecto.

2.2.5.2 Selección del amplificador. Para el ensamble del filtro se seleccionó el amplificador operacional teniendo en cuenta características como ancho de banda, niveles de ruido, voltajes de desnivel, corrientes de polarización, factor de rechazo en modo común, *slew rate*, entre otras. Finalmente se selecciono el AD8610 este es un amplificador de precisión de bajo ruido y gran ancho de banda. Dentro de sus características combina alta impedancia de entrada, gran precisión y alta capacidad de manejo de carga. En la tabla 2.8 se muestran las características del amplificador seleccionado.

Tabla 2.8. Características AD8610.

ANCHO DE BANDA -3dB (G=1)	25 MHz
RELACION DE RECHAZO EN MODO COMUN (CMRR)	110dB
TENSION DE OFFSET DE ENTRADA	80uV
CORRIENTE DE OFFSET DE ENTRADA	1.5pA
SLEW RATE	60V/us
TENSION DE RUIDO REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	6nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$
CORRIENTE DE RUIDO DE REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	5fA/ $\sqrt{\text{Hz}}$
ALIMENTACION	$\pm 13\text{V}$

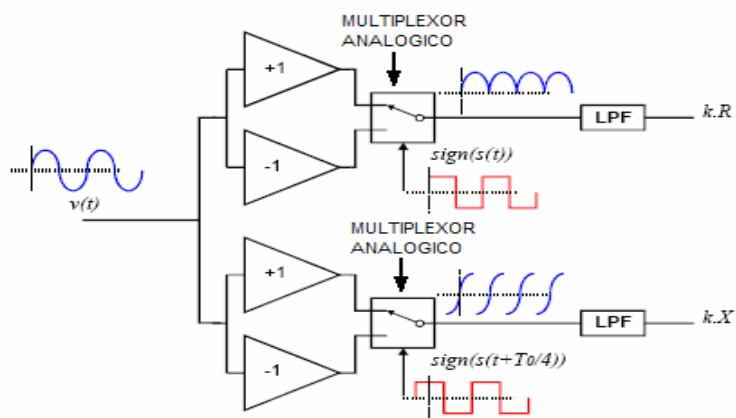
Fuente: Hoja de datos del Fabricante.

2.2.6 Detección sincrónica. Dentro de los objetivos planteados en el presente trabajo está la implementación de un detector síncrono, o detector sensitivo de fase con el fin de obtener la parte real del espectro de impedancia eléctrica.

La detección sensitiva de fase (PSD *phase-sensitive detection*) aparece como un tipo de procesado analógico entre dos señales, que permite extraer información del parámetro de fase entre ellas. Característica especial que es aprovechada en sistemas de espectroscopia de impedancia eléctrica con el fin de descomponer el espectro de impedancia en sus dos componentes: real y reactiva, siendo estas componentes importantes al momento de determinar los parámetros del modelo Cole-Cole [MIRANDA_05] usado en el ajuste al modelo Cole-Cole, este tipo de procesado analógico ofrece buen desempeño en términos de error y relación señal a ruido [RIGAUD_96] [IVORRA_05], a lo cual se suman respuesta en tiempo real, facilidades de implementación y bajo costo.

El principio de la detección sincrona consiste en un amplificador cuya ganancia conmuta entre +1 y -1, esta conmutación se realiza a través de una señal cuadrada la cual es sincronizada con la señal de corriente inyectada al tejido, posterior a esta se encuentra un etapa de filtrado que permita extraer un nivel de DC proporcional a la parte real y/o imaginaria de la impedancia eléctrica (ver figura 2.19):

Figura 2.19. Detector sensitivo de fase PSD, para extraer la componente real y reactiva.



Fuente: IVORRA A. *Contributions to the measurement of electrical impedance for living tissue ischemia injury monitoring.*

La señal de referencia es una onda cuadrada tal que:

$$v_{ref}(t) = \text{sgn}[\cos(\omega t)] \quad (2-26)$$

Donde

$\cos(\omega t)$ es la señal de corriente.

$$\text{sgn}[\cos(\omega t)] = 1 \quad \text{cuando } \cos(\omega t) > 0 \quad (2-27)$$

$$\text{sgn}[\cos(\omega t)] = -1 \quad \text{cuando } \cos(\omega t) < 0 \quad (2-28)$$

Expandiendo la expresión anterior en series de Fourier, multiplicando por $V_i(f)$ y filtrando las componentes de frecuencia [RIGAUD_96], se obtiene:

$$v_o(t) = \frac{2V}{\pi} \cos(\varphi) \quad (2-29)$$

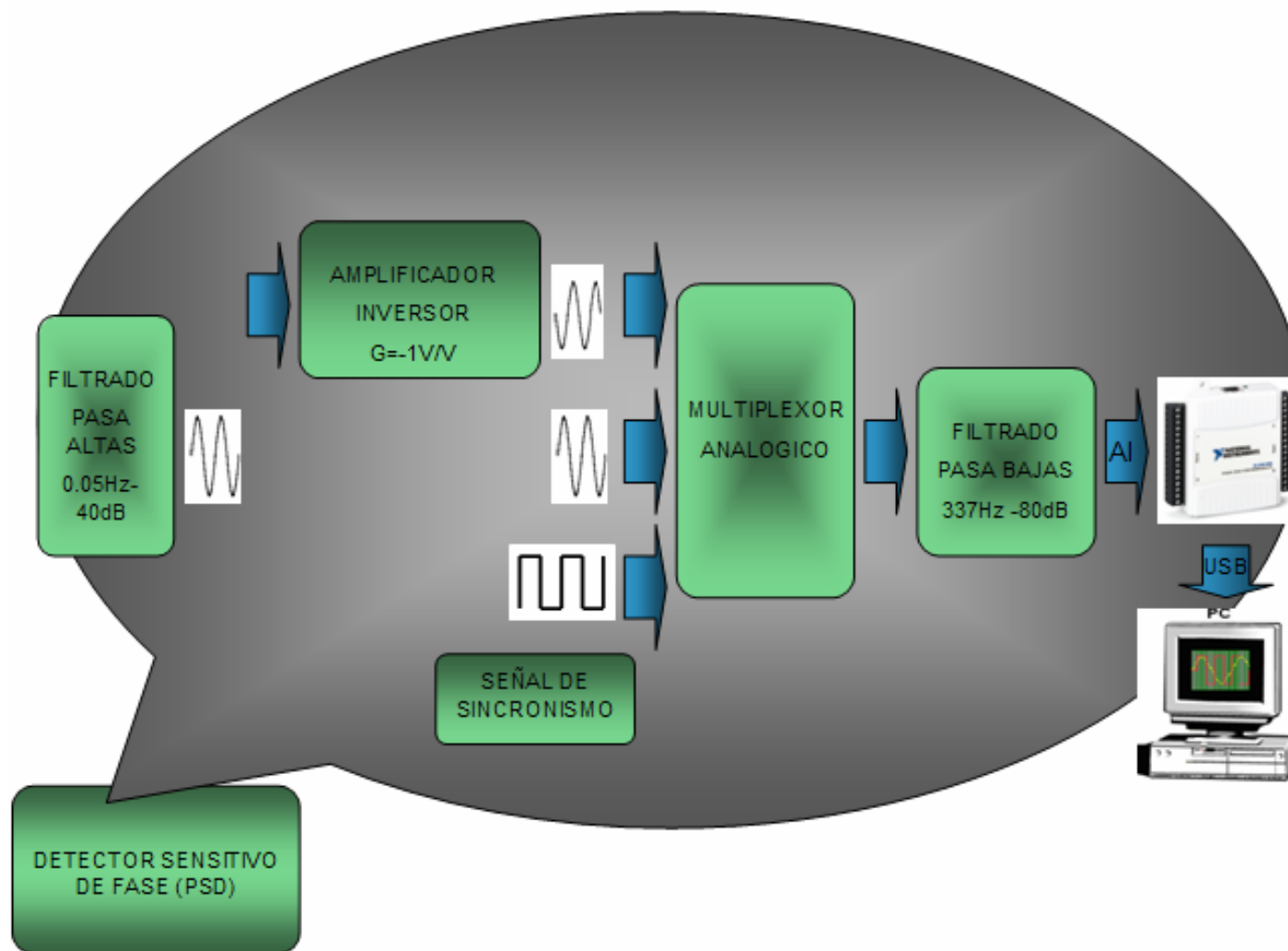
Este nivel de DC es proporcional a la parte real de la impedancia, ahora, desplazando la señal de referencia en 90 grados ($T_0/4$) se tiene a la salida del sistema un valor proporcional a la parte imaginaria de la impedancia:

$$v_o(t) = \frac{2V}{\pi} \text{sen}(\varphi) \quad (2-30)$$

2.2.6.1 Consideraciones de diseño. Para fines del presente trabajo se implementó la etapa de detección sincrona que permite obtener la parte real del espectro de impedancia eléctrica únicamente, este esquema se ilustra en la figura 2.20.

En la implementación del sistema de detección sincrona se hace necesarias una etapa de inversión de la señal de tensión proveniente del filtrado pasa altas, una etapa de multiplexión analógica y finalmente la etapa de filtrado pasa bajas, las consideraciones de diseño de cada una de estas se ilustra en los numerales siguientes.

Figura 2.20. Diagrama de bloques del detector sensitivo de fase.



Fuente: Autores del proyecto.

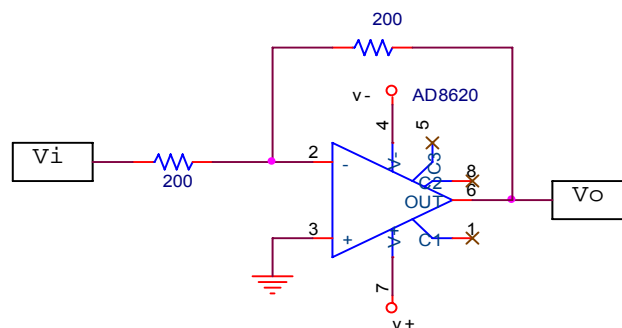
2.2.6.1.1 Amplificador Inversor. Con el fin de obtener la señal invertida, necesaria para la operación del detector sensitivo de fase (ver figuras 2.19 y 2.20), se implementó un amplificador de ganancia unitaria, para lo cual se seleccionaron resistencias de 200Ω con una tolerancia del 1%. Además se seleccionó el amplificador operacional de referencia AD8610 el cual ofrece buenas prestaciones en cuanto a ancho de banda, ruido, relación de rechazo en modo común, tensiones y corrientes de desnivel entre otras. Las características del amplificador seleccionado se resumen en la tabla 2.9, la figura 2.21 ilustra el esquemático del amplificador ensamblado.

Tabla 2.9. Características AD8610.

ANCHO DE BANDA -3dB (G=1)	25 MHz
RELACION DE RECHAZO EN MODO COMUN (CMRR)	110Db
TENSION DE OFFSET DE ENTRADA	80Uv
CORRIENTE DE OFFSET DE ENTRADA	1.5pA
SLEW RATE	60V/us
TENSION DE RUIDO REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	6nV/ $\sqrt{\text{Hz}}$
CORRIENTE DE RUIDO DE REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	5fA/ $\sqrt{\text{Hz}}$
ALIMENTACION	$\pm 13\text{V}$

Fuente: Hoja de datos del Fabricante.

Figura 2.21. Amplificador inversor.

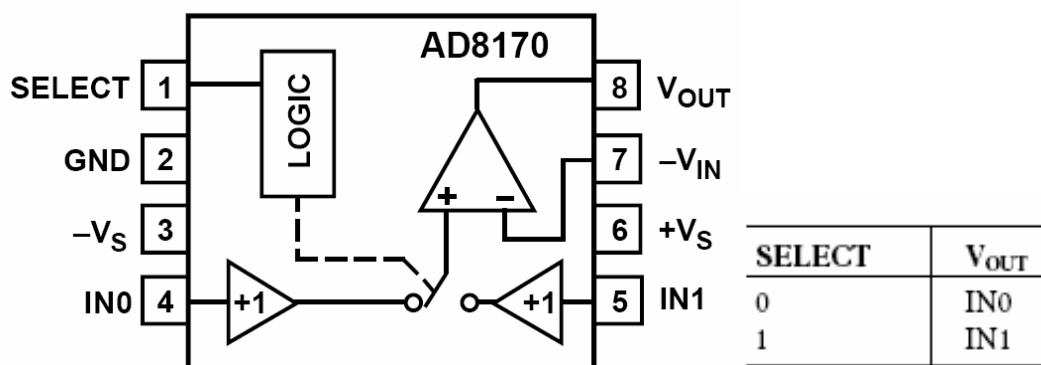


Fuente: Autores del proyecto.

2.2.6.1.2 Multiplexion analógica. La etapa de multiplexion analógica es la encargada de conmutar las dos señales senoidales desfasadas 180 grados (ver figuras 2.19 y 2.20). La conmutación que hace el multiplexor entre estas dos señales se controla mediante una señal de sincronismo de niveles TTL proveniente del generador de señales y que esta en fase con la señal de corriente que se aplica al tejido con el fin de que el sistema se comporte según lo establece la teoría que soporta su funcionamiento y que se describió anteriormente.

En la selección del dispositivo que realiza esta función fue importante considerar parámetros del mismo como tiempos de respuesta t_{on} , t_{off} , ancho de banda, resistencia serie del canal, niveles de ruido y de $offset$, compatibilidad con señales TTL para la señal de control entre otras. Con base en esto se selecciono el multiplexor de referencia AD8170. Este es un multiplexor analógico de dos canales de entrada, alta velocidad, baja resistencia R_{on} , y bajo consumo de potencia, además tiene incluido un amplificador cuya ganancia puede ser ajustada mediante resistencias externas. En la siguiente figura se presenta el diagrama del dispositivo suministrado por el fabricante y en la tabla 2.10 se presenta un resumen de las características del dispositivo:

Figura 2.22. Multiplexor analógico AD8170.



Fuente: Hoja de datos del fabricante.

Tabla 2.10. Características AD8170.

TIEMPO DE CONMUTACION ENTRE CANALES	10ns
ANCHO DE BANDA -3dB	250MHz
RESISTENCIA EN SERIE	100Ω
RANGO DINAMICO DE TENSION DE SALIDA	±4.26V
SLEW RATE	1000V/us
RELACION DE RECHAZO EN MODO COMUN (CMRR)	56dB
TENSION DE OFFSET DE ENTRADA	5mV
CORRIENTE DE OFFSET DE ENTRADA	7uA
TENSION DE RUIDO REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	10nV/√Hz
RUIDO DE CORRIENTE REFERIDO A LA ENTRADA (f=1kHz)	8.5pA/√Hz
TENSION NIVEL LOGICO 1	MIN 2.0V
TENSION NIVEL LOGICO 0	MAX 0.8 V
CORRIENTE DE ENTRADA PARA NIVEL LOGICO1	MAX 5uA
CORRIENTE DE ENTRADA PARA NIVEL LOGICO0	MAX 300nA
CONSUMO DE CORRIENTE	8.2mA
ALIMENTACION	±5V

Fuente: Hoja de datos del Fabricante.

En la presente aplicación los tiempos de conmutación entre canales *ton* y *toff* son importantes en especial a las frecuencias altas en la banda de interés, ya que del valor de estos dependen los retardos que se presenten en la conmutación, que se traducen finalmente en contribuciones del sistema a los errores de fase.

La condición mas desfavorable se presenta en límite superior del rango de frecuencias (1MHz), en la cual el periodo de la señal es el menor 1us; para el dispositivo seleccionado el tiempo de conmutación corresponde a 10ns, esto corresponde a un 1% del periodo de la señal, lo cual resulta aceptable para la aplicación.

2.2.6.1.3 Filtrado pasa bajas. La señal de salida del multiplexor es una señal con gran contenido armónico en todo el rango de frecuencias, resultante del proceso de conmutación. Según la expresión 2-29, el nivel de DC o el promedio de la señal de salida del multiplexor contiene la información asociada a la parte real de la impedancia eléctrica, de aquí la importancia de implementar una etapa de filtrado pasabajas como última etapa que compone el detector sensitivo de fase.

Dentro de las principales especificaciones para el diseño se cuentan: el nivel de atenuación y frecuencia de corte en el dominio de la frecuencia, y el tiempo de respuesta en el dominio temporal, siendo este un parámetro importante al momento de implementar el software que controla la adquisición de datos.

En el dominio de la frecuencia la función bicuadrática de transferencia para el filtro pasa bajas esta dada por

$$T(s) = \frac{K}{s^2 + s \frac{\omega_o}{Q} + \omega_o^2} \quad (2-31)$$

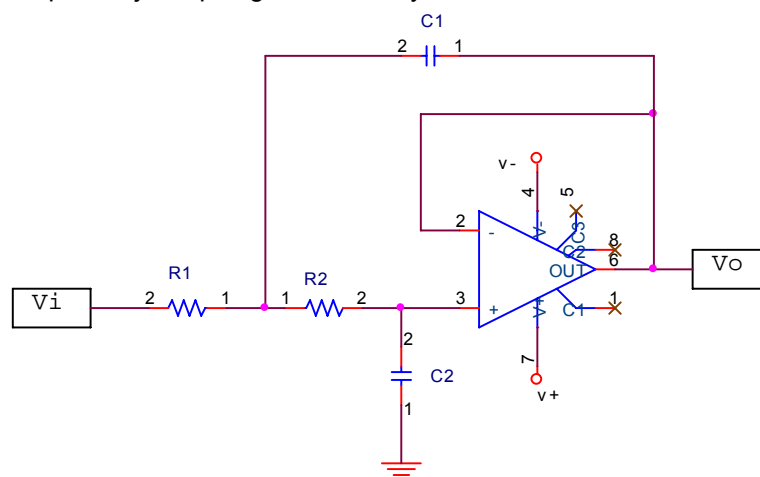
Donde:

K es la ganancia en la banda de paso.

ω_o es la frecuencia de corte de 3dB.

Q es el factor de calidad de polo.

Figura 2.23. Filtro pasabajas topología Sallen-Key.



Fuente: Autores del proyecto.

Para la topología seleccionada (ver figura 2.23) la función de transferencia se expresa por:

$$\frac{V_o(s)}{V_{in}(s)} = \frac{\frac{K}{C_1 C_2 R_2 R_1}}{s^2 + \left(\frac{C_2(R_1 + R_2) + C_1 R_1(1-K)}{C_1 C_2 R_2 R_1} \right) s + \frac{1}{C_1 C_2 R_2 R_1}} \quad (2-32)$$

De las ecuaciones 2-31 y 2-32:

$$w_o^2 = \frac{1}{C_1 C_2 R_1 R_2} \quad \frac{w_o}{Q} = \frac{C_2(R_1 + R_2) + C_1 R_1(1-K)}{C_1 C_2 R_2 R_1} \quad (2-33)$$

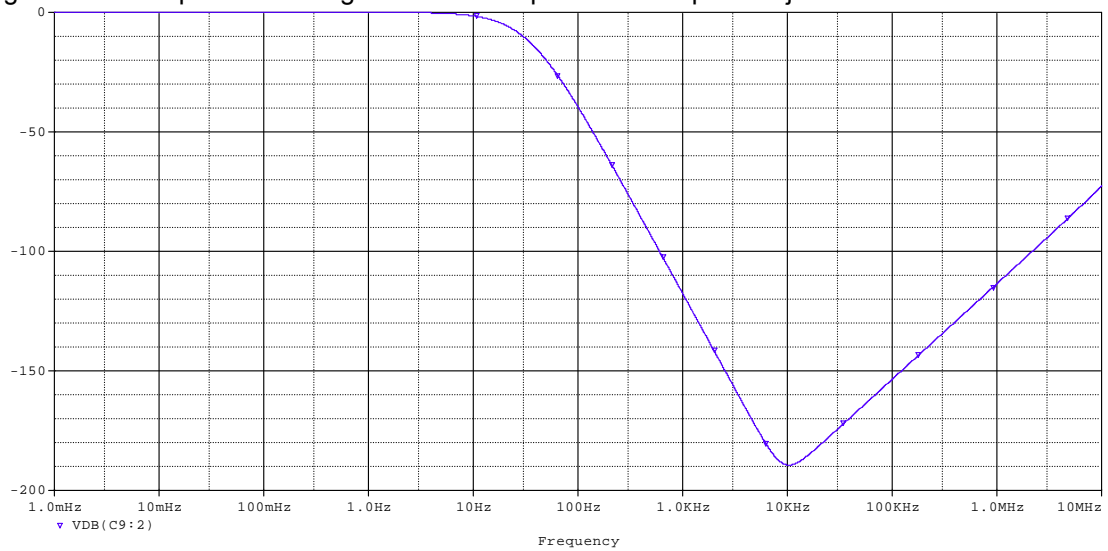
Haciendo $K=1, C_1 = C_2 = C$ $R_1 = R_2 = R$ y $w_o = 2\pi * f_o$:

$$\frac{V_o(s)}{V_{in}(s)} = \frac{\frac{K}{C^2 R^2}}{s^2 + \left(\frac{3-K}{CR} \right) s + \frac{1}{C^2 R^2}} \quad (2-34)$$

$$w_o^2 = \frac{1}{C^2 R^2} \quad \frac{w_o}{Q} = \frac{3-K}{CR} \quad (2-35)$$

Para una frecuencia de corte (3dB) de 33 Hz y configurando el filtro para una ganancia de 1V/V se seleccionan $C_1 = C_2 = C = 4.7 \mu F$ $R_1 = R_2 = R = 1k\Omega$. Se implementaron en cascada dos etapas iguales con el fin de obtener una atenuación de 80dB a 337 Hz, mejorando así la atenuación a las componentes armónicas de la señal proveniente del multiplexor (ver figura 2.24).

Figura 2.24. Respuesta en magnitud de la etapa de filtrado pasa bajas.



Fuente: Autores del proyecto.

La respuesta en el dominio del tiempo para un sistema de segundo orden, cuya función de transferencia esta dada por [OGATA_98]:

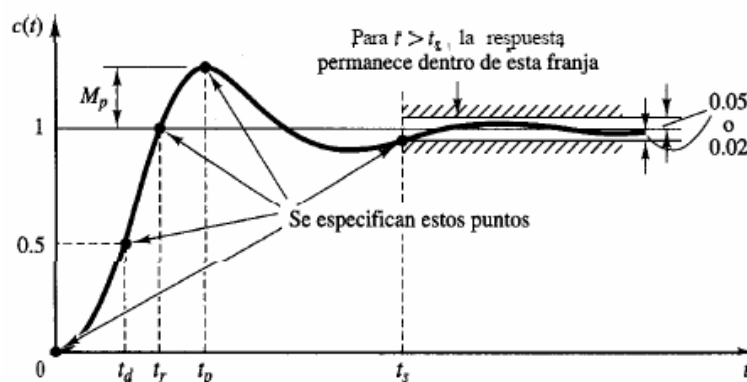
$$T(s) = \frac{\omega_n^2}{s^2 + 2\zeta\omega_n s + \omega_n^2} \quad (2-36)$$

Donde:

ω_n es la frecuencia natural no amortiguada del sistema.

ζ es el factor de amortiguamiento relativo del sistema.

Figura 2.25. Especificaciones de la respuesta transitoria.



Fuente: Ingeniería de Control Moderna, Katsuhico Ogata.

De las especificaciones de la respuesta transitoria (ver figura 2.25) se tienen:

- Tiempo de retardo (t_d): es el tiempo requerido para que la respuesta alcance la primera vez la mitad del valor final.
- Tiempo de subida (t_r): es el tiempo requerido para que la respuesta pase del 10% al 90%, del 5% al 95%, 0 del 0% al 100% de su valor final.

$$t_r = \frac{\pi - \beta}{\omega_d} \quad (2-37)$$

Siendo:

$$\omega_d = \sqrt{1 - \zeta^2} \quad (2-38)$$

$$\beta = \tan^{-1} \frac{\omega_d}{\sigma} \quad (2-39)$$

$$\sigma = \zeta \omega_n \quad (2-40)$$

- Tiempo pico (t_p): es el tiempo requerido para que la respuesta alcance el primer picote la sobreelongacion.

$$t_p = \frac{\pi}{\omega_d} \quad (2-41)$$

- Sobreelongacion máxima: es el máximo valor pico de la curva de respuesta medido a partir de la unidad.

$$M_p = e^{-\left(\frac{\sigma}{\omega_d}\right)\pi} \quad (2-42)$$

- Tiempo de asentamiento (t_s): es el tiempo que se requiere para que la curva de respuesta alcance un rango alrededor del valor final del tamaño especificado por el porcentaje absoluto del valor final (por lo general del 2% o 5%) este tiempo de asentamiento se relaciona con la mayor constante de tiempo del sistema.

$$t_s = \frac{4}{\zeta\omega_n} \text{ Criterio 2\% (2-43)}$$

$$t_s = \frac{3}{\zeta\omega_n} \text{ Criterio 5\% (2-44)}$$

Para efectos de diseño de software se considera la condición más desfavorable en cuanto a tiempos de respuesta, siendo esta el tiempo de asentamiento al 2%, y que se toma como soporte para definir el intervalo de tiempo entre la adquisición de cada dato del espectro de impedancia.

Comparando las expresiones 2-34 y 2-36:

$$\frac{3-K}{CR} = 2\zeta\omega_n \quad \text{y} \quad \omega_n^2 = \frac{1}{(CR)^2} \quad (2-45)$$

Haciendo $K=1$ tenemos:

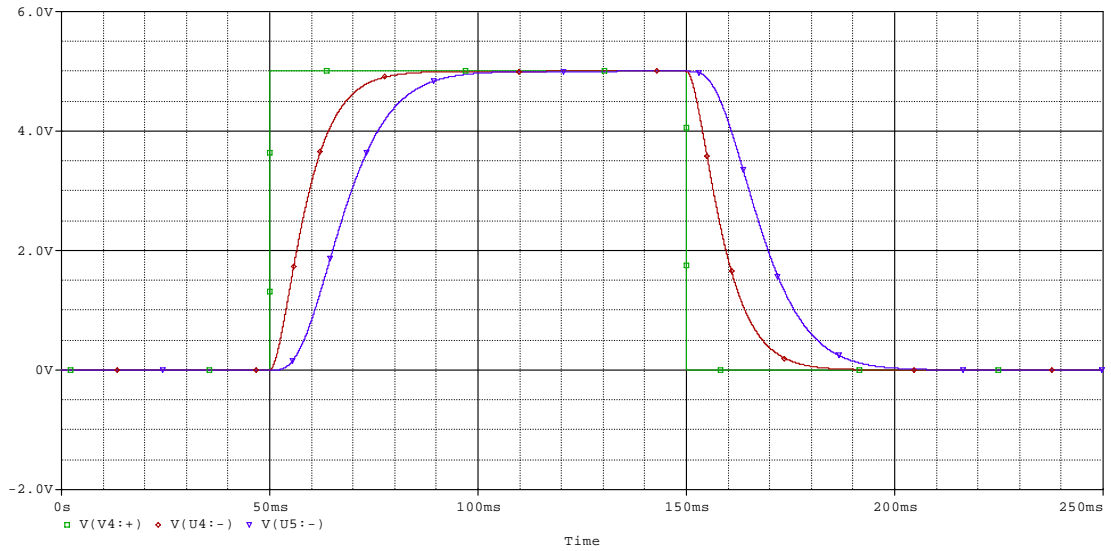
$$\zeta = 1 \quad (2-46)$$

Tempo de asentamiento:

$$t_s = 4CR \quad (2-47)$$

Para los valores de R y C seleccionados el tiempo asentamiento para el criterio del 2% es de 18.8ms, dado que se implementaron en cascada dos etapas, el tiempo de retardo introducido es aproximadamente el doble (ver figura 2.26).

Figura 2.26. Respuesta en el tiempo de la etapa de filtrado pasa bajas.



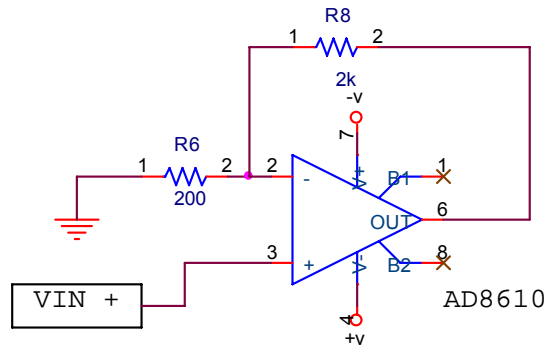
Onda prueba, señal cuadrada (verde); señal de salida primera etapa(rojo); señal de salida total (azul).

Fuente: Autores del proyecto.

Para el ensamble de esta etapa de filtrado se seleccionó el amplificador operacional teniendo en cuenta características como niveles de ruido, voltajes de desnivel, corrientes de polarización, factor de rechazo en modo común, entre otras. Finalmente se selecciono el AD8610 para la implementación, este es un amplificador de precisión de bajo ruido. En la tabla 2.8 se muestran las características del amplificador seleccionado.

2.2.7 Amplificación. Posterior a la detección sincrona se implemento una etapa de amplificación para ajustar la señal DC de salida al rango dinámico del sistema de adquisición de datos (0-5V), para esto se implemento un amplificador no inversor de ganancia 11 V/V que se ilustra en la figura 2.27.

Figura 2.27. Amplificador no inversor.



Fuente: Autores del proyecto.

Para la implementación se selecciono el amplificador de referencia AD8610, dadas sus buenas prestaciones en cuanto a tensiones de *offset*, corrientes de *offset*, *slew rate* entre otras; las características del amplificador se muestran en la tabla 2.9

2.3 ESTIMACION DE ERROR Y RUIDO.

En el proceso de construcción de un sistema de medición se hace necesario hacer una evaluación del error en cada una de las etapas que lo componen, con el fin determinar que tan significativo resulta, con miras a ser eliminado en un posterior proceso de calibración.

2.3.1 Estimación de error. Dentro de esta evaluación se determinó el error introducido debido a las especificaciones de los dispositivos y a las características del sistema al que hace parte; así se hace necesario hacer un análisis de los modelos asociados a cada uno de los dispositivos usados.

Cuando de amplificadores operacionales se trata, aparecen una serie de factores que limitan la operación de éstos y que se convierten en parámetros importantes al momento de hacer una correcta selección del dispositivo para una aplicación específica. Dentro de los factores mas relevantes se encuentran tensión de desnivel, corrientes de polarización, ganancia en lazo abierto,

relación de rechazo en modo común, impedancia de entrada, ruido de corriente, ruido de tensión, ancho de banda, rapidez de respuesta (*slew rate*), rango dinámico, tensiones de alimentación, consumo de potencia entre otras. Estos factores están directamente relacionados con la tecnología de fabricación. Para fines del presente análisis se dará mayor importancia a algunos de los parámetros de los dispositivos, cuyo impacto es mayor en la estimación del error, los otros pueden ser despreciados sin afectar la exactitud de los cálculos.

Los niveles de DC aparecen en la operación de un amplificador operacional están dados no sólo por el dispositivo en si, sino que el sistema y la configuración en la cual operan pueden llegar a ser significativos en la aparición de estos niveles. Con el fin de determinar los niveles de DC se han presentado modelos para su cuantificación [KESTER & BRYANT_99],[SEDR_01], según los cuales los niveles de DC aparecen como resultado de los inevitables desacoples que se presentan en la etapa de entrada diferencial y las corrientes de polarización de entrada que aparecen como resultado de la alimentación la cual es necesaria para su funcionamiento, para el modelo presentado en la figura (2.28), el valor total de DC referido a la entrada del amplificador operacional $V_{OFFSET}(RTI)$, esta dado por:

$$V_{OFFSET}(RTI) = V_{OS} + I_{B+}R_3 - I_{B-} \left(\frac{R_1R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad (2-48)$$

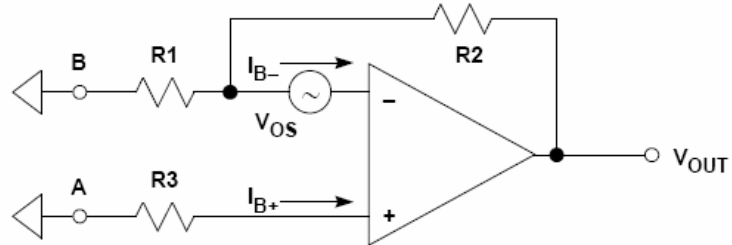
Donde

V_{OS} es la tensión de desnivel referida a la entrada del amplificador operacional
 I_{B+} e I_{B-} son las corrientes de polarización en cada una de las entradas del amplificador

Para referir el nivel DC a la salida $V_{OFFSET}(RTO)$ se hace uso del la ganancia del sistema realimentado así:

$$V_{OSFFET}(RTO) = V_{OSFFET}(RTI)NG \quad (2-49)$$

Figura 2.28: Modelo de tensiones de *offset* para el amplificador operacional.



Fuente: *Practical Design Techniques for Sensor Signal Conditioning. Chapter 3. Amplifiers for signal conditioning. Analog Devices. 1999*

Siendo

$$NG = 1 + \frac{R_2}{R_1} \quad (2-50)$$

Finalmente

$$V_{OFFSET}(RTO) = V_{OS} \times \left(1 + \frac{R_2}{R_1}\right) + I_B \times R_3 \times \left(1 + \frac{R_2}{R_1}\right) - I_B \times R_2 \quad (2-51)$$

Donde:

V_{OS} es la tensión de desnivel referida a la entrada dado por el fabricante.

I_B es la corriente de polarización dada por el fabricante.

Estos valores pueden ser ajustados con el fin de reducir el error final. Este ajuste se puede hacer mediante compensación, filtrado y/o calibración. Mediante el uso de una resistencia de compensación el efecto de las corrientes de polarización se puede reducir [SEDRA_01], así:

$$V_{OS(IN)} = V_{OS} + I_{OS} \times R_2 \quad (2-52)$$

Donde:

$$I_{OS} = I_{B+} - I_{B-} \quad (2-53)$$

Siendo I_{OS} la corriente de *offset*.

Otro de los fenómenos asociados con errores en la operación este tipo de amplificadores se relaciona directamente a la ganancia de lazo abierto, según [KESTER] el error en la ganancia del amplificador está dado por:

$$\% \text{Error ganancia} = \frac{NG}{NG + AVOL} \times 100\% \approx \frac{NG}{AVOL} \times 100\% \text{ para } NG \ll AVOL \quad (2-54)$$

Donde

$AVOL$ Es la ganancia en lazo abierto del amplificador

NG Esta dado por la ecuación 2-50.

Además, se presentan no linealidades en la ganancia de lazo abierto que interfieren en la señal de salida. Esta se calcula de una forma aproximada con base a los valores mínimo y máximo de la ganancia en lazo abierto:

$$\text{NO LINEALIDAD } AVOL = \frac{1}{AVOL_{MIN}} - \frac{1}{AVOL_{MAX}} \quad (2-55)$$

Finalmente, se hará énfasis en el error introducido a bajas frecuencias, dada la importancia que tiene para esta aplicación los errores que se presenten a bajas frecuencias, en especial DC (ver sección 2.2.6.). Para [KESTER & BRYANT_99] el error introducido, V_{np-p} , en el rango de frecuencias de 0.1Hz - 10Hz es de:

$$V_{n(RMS)} = v_{nw} \times \sqrt{F_c \times \ln\left(\frac{F_H}{F_L}\right) + (F_H - F_L)} \quad (2-56)$$

Donde:

v_{nw} es el ruido blanco durante todo el espectro de frecuencias.

F_c es la frecuencia de esquina (1/f).

F_H es límite superior del intervalo de frecuencias de interés (10Hz)

F_L es límite inferior del intervalo de frecuencias de interés (0.1Hz)

$$V_{np-p} = 6.6 * V_{n(RMS)} \quad [V] \quad (2-57)$$

Con el fin de hacer una cuantificación y una posterior comparación del error total para cada una de las etapas se toma como patrón de comparación el bit menos significativo LSB, expresado en partes por millón para las diferentes resoluciones de un conversor análogo digital, de esta forma se pretende obtener una apropiada resolución en el proceso de adquisición de señal, para calcular el LSB se recurre a la siguiente expresión:

$$LSB = \frac{V_{FE}}{2^n - 1} \quad (2-58)$$

Tabla 2.11: Valores de LSB para distintas resoluciones del conversor.

Resolución del conversor	Valor del LSB ⁷ [ppm]
8bits	3921.56
10bits	977.51
12bits	244.2
14bits	61.038
16bits	15.259

Fuente: Autores del proyecto.

⁷Partes por millón; ppm(error)=error fraccionario*1e6=error(%)*1e4.

Para normalizar los errores de cada una de las etapas y poder expresar los valores del error en ppm, con el fin de hacer un comparativo con el LSB para las distintas resoluciones, se usan los valores a *full* escala para cada una de las etapas.

Dentro de las etapas que conforman el sistema, la etapa de multiplexión se convierte en la limitante del sistema de medición debido a su rango dinámico el cual es de máximo $\pm 4.26V$. A partir de este valor, se obtienen los valores para cada una de las etapas.

2.3.1. 1 Análisis de error para el amplificador diferencial. Este amplificador no presenta limitaciones en el rango dinámico de operación ver sección 2.2.4, por lo tanto el valor de tensión base para normalizar para una ganancia de $30.26V/V$ es de 140.77 mV ; en la tabla (2.12) se muestran los valores de los errores en ppm, el ajuste se realiza a través de la siguiente etapa de filtrado pasa altas, de esta forma se eliminan algunos de los errores, ver tabla 2.13.

Tabla 2.12: Aportes al error del amplificador diferencial.

V_{OS}	$400\mu V \div 140.77mV$	2841.115ppm
I_{OS}	$2pA * 2000\Omega \div 140.77mV$	0.494 ppm
EG debido a A_{VOL}	0.0502%	1521.84ppm
No linealidad de A_{VOL}	0.0088%	153.85ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	$3.138\mu V \div 140.77mV$	22.95ppm
ERROR SIN AJUSTAR		4539.55ppm

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.13: Aportes al error del amplificador diferencial después del ajuste.

EG debido a A_{VOL}	1521.84ppm
No linealidad de A_{VOL}	153.85ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	22.95ppm
ERROR CON AJUSTE	1697.9ppm

Fuente: Autores del proyecto.

2.3.1.2 Análisis de error para la etapa de filtrado pasa altas. Al igual que la etapa de amplificación, la etapa de filtrado no posee limitantes de rango dinámico, estas las impone el multiplexor, por lo tanto la tensión para normalizar es 4.26v.

Tabla 2.14: Aportes al error del filtro pasa altas.

V_{OS}	$80\mu V \div 4.26V$	18.77ppm
I_{OS}	$5pA * 90.9k\Omega \div 4.26V$	0.533 ppm
EG debido a A_{VOL}	0.000204%	2.042ppm
No linealidad de A_{VOL}	0.0003594%	3.59ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	$1.96\mu V \div 4.26V$	0.4623ppm
ERROR SIN AJUSTAR		25.41ppm

Fuente: Autores del proyecto.

2.3.1.3 Análisis de error para el amplificador inversor. Al igual que la etapa de filtrado, la etapa de inversión no posee limitantes de rango dinámico, por lo tanto la tensión para normalizar es 4.26v.

Tabla 2.15: Aportes al error del amplificador inversor.

V_{OS}	$45\mu V \div 4.26V$	10.56ppm
I_{OS}	$1.5pA * 200\Omega \div 4.26V$	70e-6 ppm
EG debido a A_{VOL}	0.000234%	2.34ppm
No linealidad de A_{VOL}	0.000498%	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	$2.406\mu V \div 4.26V$	0.5649ppm
ERROR SIN AJUSTAR		18.46ppm

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.16: aportes al error del amplificador inversor después del ajuste.

EG debido a A_{VOL}	2.34ppm
No linealidad de A_{VOL}	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	0.5649ppm
ERROR CON AJUSTE	7.9ppm

Fuente: Autores del proyecto.

2.3.1.4 Análisis de error para el multiplexor analógico AD8170. El fabricante especifica un modelo para el cálculo del nivel de *offset* a la salida del dispositivo (ver figura 2.29), así el *offset* total a la salida del multiplexor se obtiene mediante la siguiente expresión:

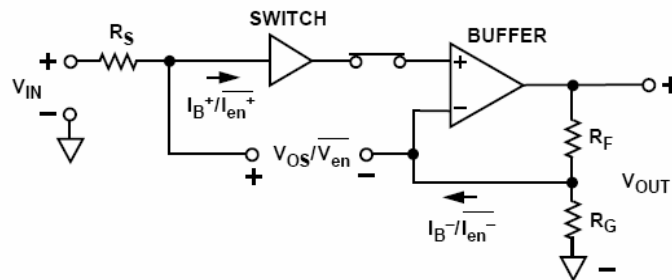
$$V_{OS}(out) = [(I_{B+} \times R_S) + V_{OS}] \left[1 + \frac{R_F}{R_G} \right] + (I_{B-} \times R_F) \quad (2-59)$$

Donde

I_{B+} e I_{B-} son las corrientes de polarización en cada una de las entradas del amplificador las cuales son suministradas por el fabricante.

V_{OS} es la tensión de desnivel referida a la entrada dado por el fabricante.

Figura 2.29: Errores DC para el AD8170.



Fuente: hoja de datos del fabricante.

Evaluando en la expresión (2-59), según los datos suministrados por el fabricante ver tabla 2.10; para un valor de R_F de $1k\Omega$ el AD8170 genera un error de 1173.7 ppm.

2.3.1.5 Análisis de error para la etapa de filtrado pasa bajas. La salida de la etapa de multiplexión genera señales promedio máximas de 2.71V (ver sección 2.2.6), por esto esta se usa para normalizar.

Tabla 2.17: Aportes al error del filtro pasa bajas.

V_{OS}	$45\mu V \div 2.71V$	16.6ppm
I_{OS}	$1.5pA * 2k\Omega \div 2.71V$	2.2e-3ppm
EG debido a A_{VOL}	0.000369%	3.69ppm
No linealidad de A_{VOL}	0.000498%	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	$2.406\mu V \div 2.71V$	0.88ppm
ERROR SIN AJUSTAR		26.17ppm

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.18: Aportes al error del filtro pasa bajas después del ajuste.

EG debido a A_{VOL}	3.69ppm
No linealidad de A_{VOL}	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	0.88ppm
ERROR CON AJUSTE	9.56ppm

Fuente: Autores del proyecto.

2.3.1.6 Análisis de error para la etapa de amplificación DC.

Tabla 2.19: Aportes al error del amplificador no inversor sin ajustes.

V_{OS}	16.6ppm
I_{OS}	0.276e-3ppm
EG debido a A_{VOL}	3.69ppm
No linealidad de A_{VOL}	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	0.88ppm
ERROR SIN AJUSTAR	26.17ppm

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.20: Aportes al error del amplificador no inversor con ajustes.

EG debido a A_{VOL}	3.69ppm
No linealidad de A_{VOL}	4.98ppm
Ruido 0.1 a 10 Hz	0.88ppm
ERROR CON AJUSTE	9.56ppm

Fuente: Autores del proyecto.

2.3.2 Análisis de ruido. Una vez hecho el análisis de error para cada una de las etapas del sistema, se hace necesario hacer un análisis de ruido con el fin de determinar la resolución del sistema de adquisición de datos. Para esto es necesario determinar los niveles de ruido referidos a la entrada y a la salida de los dispositivos con el fin de comparar los niveles de ruido con los niveles de señal y conocer el ruido total en el sistema.

Dentro de los fenómenos de carácter aleatorio que se presentan en el funcionamiento de sistemas electrónicos están las interferencias electromagnéticas y el ruido. Las interferencias son señales de tipo electromagnético que perturban el normal funcionamiento de un sistema electrónico, dentro de las principales fuentes de interferencias se tienen:

- ✓ Rayos cósmicos
- ✓ Ruido estelar
- ✓ Equipos de comunicación
- ✓ Fuentes de alimentación
- ✓ Accionadores
- ✓ Red de alimentación
- ✓ Vibraciones mecánicas

Estas fuentes de interferencia pueden ser reducidas haciendo uso de sistemas de apantallamiento y blindaje, pero existen al interior de los dispositivos fuentes de ruido propias de cada uno que van a estar presentes. Inherente a las fuentes de ruido interno está su comportamiento aleatorio, según sea el dispositivo (resistivo, semiconductor etc.)

Asociado a elementos resistivos está el ruido térmico o ruido de Johnson, en el cual la agitación térmica de los electrones, en porciones resistivas de las impedancias, resulta en un movimiento aleatorio de cargas a través de estas resistencias, causando así la aparición de una tensión correspondiente a la tasa de cambio instantánea de las cargas (corriente) multiplicada por la resistencia.

La tensión del ruido de Johnson causado por la agitación térmica en un ancho de banda determinado esta dado por:

$$\sqrt{4kTBR} \quad (2-60)$$

Donde:

K es la constante de Boltzmann igual a $1.38 \cdot 10^{-23}$ (joules/°kelvin)

T es la temperatura absoluta (grados kelvin)

B es el ancho de banda en Hz

R es la resistencia en Ω

Normalmente el ruido Johnson es el de menos importancia dentro del amplificador comparado con el ruido producido por los semiconductores [SMITH]; sin embargo esta es la fuente primaria de ruido proveniente de la fuente de señales y de la circuiteria de realimentación donde las resistencias toman valores elevados, en estas situaciones estas componentes de ruido son completamente dominantes.

Las dos fuentes principales del ruido en un amplificador operacional son el ruido de tensión, el ruido de corriente (hay dos fuentes no correlacionadas, una en cada entrada). El ruido del amplificador operacional tiene dos componentes el ruido blanco (ruido de Johnson) a las frecuencias medias y a baja frecuencia el ruido "1/f", cuya densidad espectral es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la frecuencia. Debe notarse que, aunque el voltaje y la corriente de ruido pueden tener la misma conducta característica, en un amplificador particular la frecuencia de esquina "1/f" no es necesariamente la misma para el voltaje y la corriente [KESTER & BRYANT_99].

El ruido de baja frecuencia es generalmente conocido como ruido 1/f (la potencia del ruido obedece a la ley 1/f – la tensión de ruido o la corriente del ruido es proporcional a $1/\sqrt{f}$). La frecuencia a la que la densidad de potencia del ruido 1/f iguala a la del ruido blanco es conocido como los 1/f esquina de frecuencia, FC, y es una figura de mérito para un amplificador operacional.

Note que este ruido limita la resolución de un sistema de medición de precisión porque el ancho de banda por encima de los 10Hz es normalmente el de mayor interés. La ecuación para el ruido total RMS V_{rms} en el ancho de banda de F_L a F_H esta dada por:

$$V_{n(RMS)} = v_{nw} \times \sqrt{F_c \times \ln\left(\frac{F_H}{F_L}\right) + (F_H - F_L)} \quad (2-61)$$

Donde

v_{nw} es la densidad espectral de ruido en la región de ruido blanco normalmente especificado a 1KHz.

F_c es la frecuencia $1/f$.

F_H y F_L es el ancho de banda de interés.

A altas frecuencias el término del logaritmo comienza a ser despreciable y la ecuación para el ruido RMS se convierte en:

$$V_{n(RMS)} = v_{nw} \times \sqrt{(F_H - F_L)} \quad (2-62)$$

Ahora si la frecuencia de límite superior es $F_H \gg \gg \gg F_L$ la expresión para el ruido es aproximadamente:

$$V_{n(RMS)} = v_{nw} \times \sqrt{F_H} \quad (2-63)$$

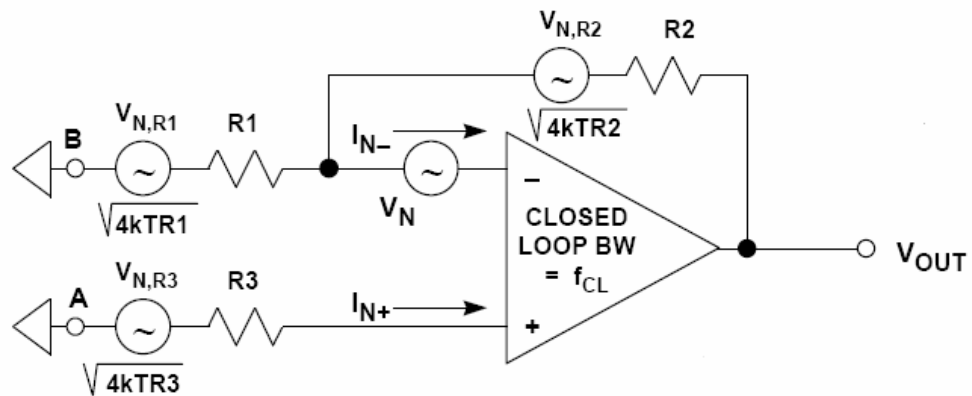
Todas las fuentes de ruido son no correlacionadas por lo tanto su valor medio cuadrático determina el ruido total:

$$\sqrt{V_1^2 + V_2^2 + V_3^2} \quad (2-64)$$

Si alguna fuente de ruido es mayor cuatro o cinco veces mayor que las otras, es la dominante y las otras por lo general son ignoradas, simplificando así el análisis.

Para el análisis de ruido en amplificadores operacionales se toma el modelo presentado por [KESTER & BRYANT_99], que incorpora el ruido térmico y las fuentes de ruido propias del amplificador operacional para determinar el ruido referido a la entrada *RTI NOISE* y a la salida *RTO NOISE* de cada uno de los dispositivos ver figura 2.30.

Figura 2.30: Modelo de ruido para el amplificador operacional.



Fuente: *Practical Design Techniques for Sensor Signal Conditioning. Chapter 3. Amplifiers for signal conditioning. Analog Devices. 1999*

$$RTI \text{ NOISE} = \sqrt{BW} * \sqrt{V_N^2 + 4kTR_3 + 4kTR_1 \left(\frac{R_2}{R_1 + R_2}\right)^2 + 4kTR_2 \left(\frac{R_1}{R_1 + R_2}\right)^2 + I_{N-}^2 \left(\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2}\right)^2 + I_{N+}^2 R_3^2} \quad (2-65)$$

$$RTO \text{ NOISE} = NG * RTI \text{ NOISE} \quad (2-66)$$

Donde:

NG es la ganancia del sistema realimentado.

$$BW = 1.57 * f_{cl} \quad (2-67)$$

Siendo f_{cl} , la frecuencia donde se cortan las gráficas de ganancia de circuito abierto y la de ganancia de circuito de lazo cerrado.

Para el multiplexor el fabricante proporciona un modelo para hallar el ruido de este referido a la salida, este está descrito por la siguiente expresión:

$$V_{EN(ou)}(nV/\sqrt{Hz}) = \sqrt{\left[(I_{EN} \times R_S)^2 + (V_{EN})^2 \right] \left[1 + \frac{R_F}{R_G} \right] + (I_{EN} \times R_F)^2 + 4KT \left[R_F + R_S \left[1 + \frac{R_F}{R_G} \right]^2 + R_G \left[\frac{R_F}{R_G} \right]^2 \right]} \quad (2-68)$$

En la tabla (2.21) se muestran los valores obtenidos al aplicar el modelo anteriormente descrito. Cabe aclarar que para las etapas de filtrado se desprecia al aporte que estas hacen al ruido total del sistema dado que poseen ganancia unitaria.

Tabla 2.21: Aportes al error del filtro pasa bajas después del ajuste.

ETAPA	RTI	RTO
AMPLIFICADOR DIFERENCIAL	12.633 μV rms	382.30 μV rms
AMPLIFICADOR INVERSOR	34.38 μV rms	34.38 μV rms
MULTIPLEXOR ANALOGICO	0.01374 μV rms	0.01374 μV rms
TOTAL		383.85 μV rms

Fuente: Autores del proyecto.

Una vez determinado el ruido introducido por el sistema, se define la resolución en bits del sistema de adquisición de datos mediante las siguientes expresiones:

$$DR = 20 \log_{10} \frac{\text{máximo nivel rms de entrada}}{\text{nivel de ruido rms}} \quad [dB] \quad (2-69)$$

$$DR = 20 \log_{10} \frac{4.26 / \sqrt{2} V_{rms}}{383.85 \mu V rms} = 77.89 \quad [dB] \quad (2-70)$$

$$n = \frac{DR - 1,76}{6,02} \quad [bits] \quad (2-71)$$

Finalmente n es 12.49 bits, esto corresponde a un sistema de adquisición de 12 bits.

2.4 MODULO DE ALIMENTACIÓN.

Para un correcto funcionamiento de la fuente de alimentación se tomaron los datos suministrados por los fabricantes de cada uno de los dispositivos en cuanto a tensión de alimentación y consumo de corriente se refiere. De forma general se requieren dos niveles de tensión para la operación del sistema lo cual se muestra en las siguientes tablas:

Tabla 2.22. Consumo de corriente y rango de tensión de alimentación para los dispositivos de la tarjeta de generación de señales de corriente

REFERENCIA	CANTIDAD	TENSION DE ALIMENTACION [V]	CONSUMO DE CORRIENTE [mA]
MAX 437	3	±9	4.4
AD797	3	±9	8.2
MAX038	1	±5	45
74LS125	1	5	10
RELE	1	5	26

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 2.23. Consumo de corriente y rango de tensión de alimentación para los dispositivos de la tarjeta de acondicionamiento de señal y detección sensitiva de fase

REFERENCIA	CANTIDAD	TENSION DE ALIMENTACION [V]	CONSUMO DE CORRIENTE (C/U) [mA]
AD8065	1	±9	6.4
AD8620	3	±9	3.5
AD8610	4	±9	3.5
AD8170	1	±5	8.2

Fuente: Autores del proyecto.

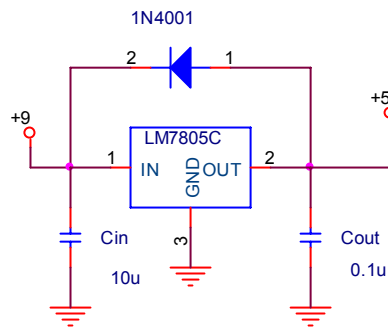
La alimentación para los dispositivos de ± 9 voltios se hace desde una fuente externa, mientras la fuente encargada de suministrar la alimentación de los dispositivos a tensiones de ± 5 se diseñó a partir de dos reguladores LM7805 y LM7905 dado sus buenas prestaciones, bajo costo y fácil consecución en el mercado.

Para el LM7805 el rango de tensiones de alimentación para asegurar un correcto funcionamiento es de $(7.5 \leq V_{IN} \leq 20)$ para una potencia disipada de 14 W con niveles de corriente $(5\text{mA} \leq I_{out} \leq 1\text{A})$ y salidas de tensión entre 4.8 y 5.2 VDC. Su corriente en estado inactivo es típicamente de 0.5 mA a una temperatura de 25 °C con regulación de línea $\Delta V_o = 4 \text{ mV}$ a una corriente de salida de 500 mA y regulación de carga de 12 mA bajo las mismas condiciones.

Para el LM7905 el rango para las tensiones de alimentación es $(-20 \leq V_{IN} \leq -7.5)$, Salidas de tensión entre -4.8 y -5.2 VDC. Su corriente de estado inactivo típicamente es de 0,5 mA. ruido de 125 μA entre $10\text{Hz} \leq f \leq 100\text{Hz}$.

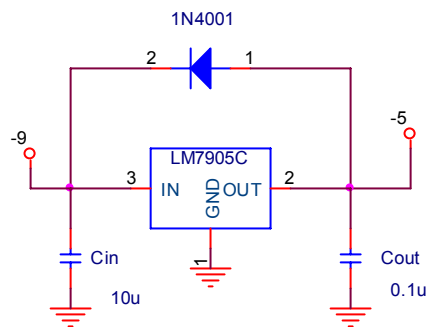
Para la implementación del LM7805 y LM7905 se tuvieron las siguientes consideraciones: El condensador C_{in} ayuda mantener una entrada constante en el regulador. Este condensador debe tener un valor de 10 μF para cada amperio de corriente suministrado y por lo menos a dos veces la tensión de la entrada. El condensador C_{out} de 0.1 μF elimina cualquier pulso a altas frecuencias que podría interferir con el funcionamiento del regulador. La polaridad inversa daña el regulador casi al instante, para evitar esta posibilidad se usa como protección un diodo 1N4001 según lo recomendado por el fabricante, el diagrama de conexión para cada uno de los reguladores se muestra en la figura 2.31 para el LM7805 y en la figura 2.32 para el LM7905

Figura 2.31. Esquema del circuito para el LM7805.



Fuente: Autores del proyecto.

Figura 2.32. Esquema del circuito para el LM7905.



Fuente: Autores del proyecto.

2.5 ESPECIFICACIONES.

- Voltaje de alimentación: 9 V D.C.
- Consumo de corriente del equipo: 340mA.
- Rango de frecuencia de funcionamiento: 1kHz-1MHz.
- Frecuencias de operación (programadas): 10kHz, 20kHz, 40kHz, 80kHz, 160kHz, 320kHz, 640kHz.
- Corriente AC: 40uA pico.
- Impedancia de salida de la fuente de corriente: 31.5kΩ.
- Rango de medición: 0.006 Ohm.m. a 25 Ohm.m.
- Interfaz de comunicación con PC: USB.
- Software: *Labview 7.1*

3. INTERFAZ GRÁFICA.

En el presente capítulo se realiza la descripción del software desarrollado en *LabView* para obtener la parte real del espectro impedancia eléctrica de las muestras de tejido cervicouterino In-Vitro. Mediante la interfaz gráfica es posible agilizar considerablemente el proceso de medición debido a que desde ella se configura el control digital de frecuencia mediante dos salidas digitales de la tarjeta de adquisición de datos (DAQ). Además, configura una salida analógica de voltaje específica en el DAQ que corresponde a el voltaje de entrada de la fuente de corriente Howland DC controlada por tensión cuya corriente de salida sirve para determinar la frecuencia de salida del MAX038 (ver numeral 2.2.2). También establece una entrada analógica de voltaje en el DAQ por medio de la cual se realiza la adquisición de los voltajes DC de salida del detector sensitivo de fase de las muestras de tejido cervicouterino a las frecuencias determinadas. Estos voltajes permiten encontrar posteriormente la parte real del espectro de impedancia eléctrica correspondiente, el cual es visualizado en la interfaz.

3.1. Descripción del programa.

Al ejecutar el programa en el panel frontal principal observado en la figura 3.1 se despliegan las siete frecuencias correspondientes al barrido de frecuencia del espectro de impedancia eléctrica deseado. Luego, al pulsar el botón



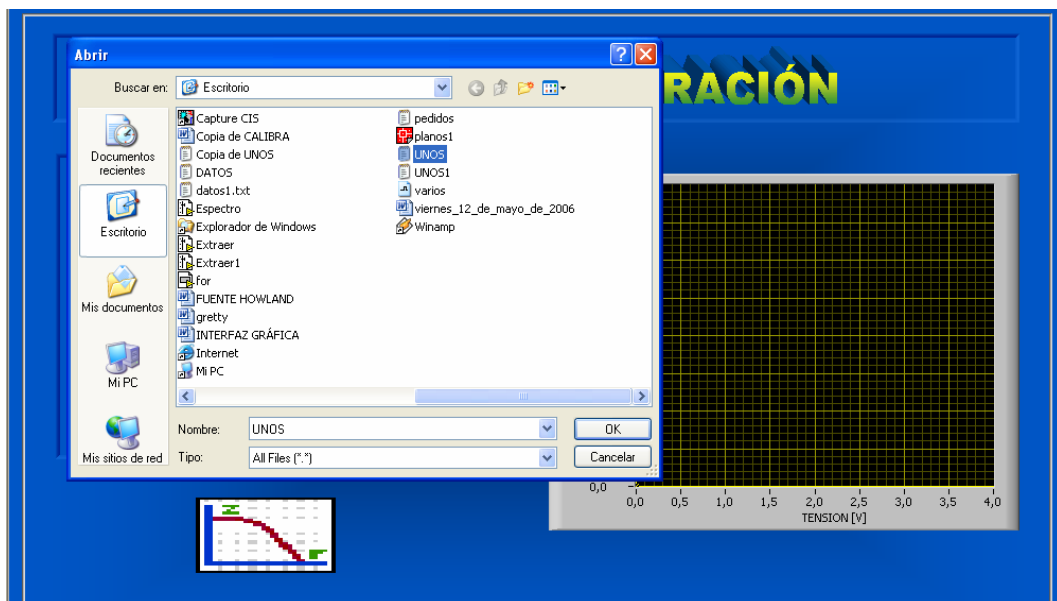
el programa ejecuta el siguiente panel de curvas de calibración y abre una ventana que permite obtener un archivo de calibración previamente almacenado en el pc en formato .txt o .doc. (ver figura 3.2).

Figura 3.1. Panel frontal principal.



Fuente: Autores del proyecto.

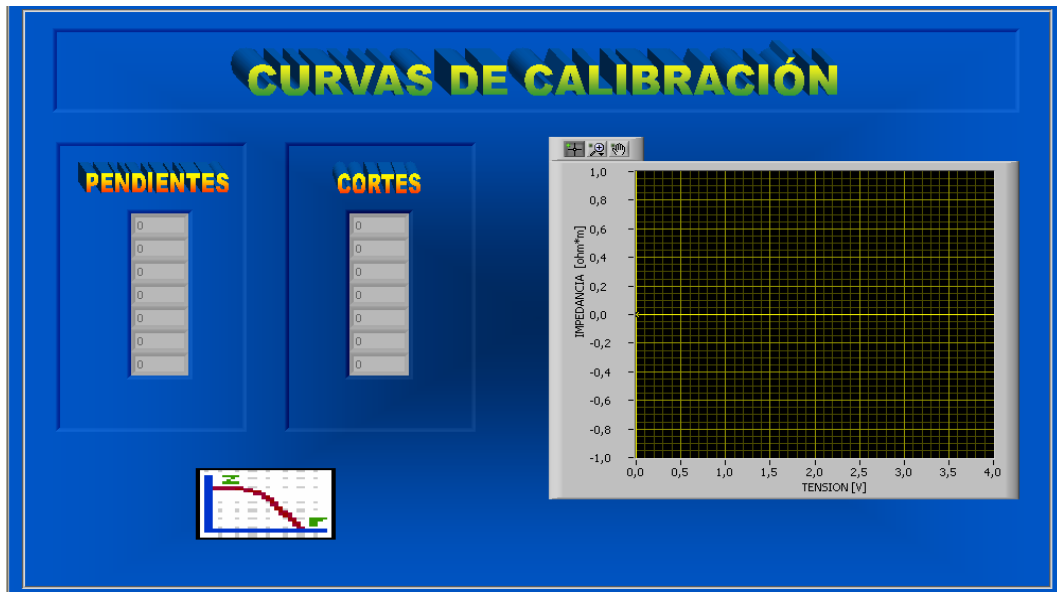
Figura 3.2. Panel frontal de curvas de calibración y ventana para abrir archivos.



Fuente: Autores del proyecto.

Los datos de calibración obtenidos son desplegados y graficados en este panel frontal, el cual se observa más claramente en la figura 3.3.

Figura 3.3. Panel frontal de curvas de calibración.



Fuente: Autores del proyecto.

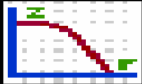
Después al pulsar el botón  el software conduce al panel frontal de espectro de impedancia eléctrica, donde es posible dar INICIO A LA MEDICIÓN haciendo presión en ACEPTAR en una ventana que se dispone para tal propósito (ver figura 3.4).

Figura 3.4. Panel frontal de espectro de impedancia eléctrica y ventana para inicio de medición.



Fuente: Autores del proyecto.

Al iniciar la medición, el programa adquiere todos los valores de tensiones de la muestra a cada una de las frecuencias establecidas, almacenándolas en un vector. A continuación, se toman los datos de calibración previos, los cuales corresponden a vectores de pendientes y cortes correspondientes a polinomios de calibración lineales. Los valores de resistividad de la muestra, se obtienen mediante la ecuación de calibración:

$$[impedancias_muestra]=[tensiones_muestra][pendientes]+[cortes] \quad (3.1)$$

Los datos de impedancias y tensiones adquiridas proporcionales a la parte real de la impedancia eléctrica de la muestra son desplegados en el panel frontal de espectro de impedancia, al tiempo que la grafica de la parte real del espectro de impedancia eléctrica, después de realizar todo el barrido en frecuencia correspondiente.


Luego, al presionar el botón  da la opción de ACEPTAR o CANCELAR guardar el reporte de la paciente mediante una ventana que se muestra enseguida (ver figura 3.5).

Figura 3.5. Panel frontal de espectro de impedancia eléctrica y ventana para guardar reporte.



Fuente: Autores del proyecto.

Si se ACEPTA guardar el reporte el programa ejecuta el siguiente panel (ver figura 3.6) donde se registran los datos de la paciente.

Figura 3.6. Panel frontal para el reporte de la paciente.

The screenshot shows a software interface titled "REPORTE" with a blue background. On the left side, there are several input fields labeled: "Nombre", "Edad", "Código", "Historia", "Toma de datos número", "Resultados anormales en citologías previas", and "Número de citologías realizadas anteriormente". On the right side, there are input fields for "Fecha", "Hora de extracción del tejido", "EVALUACION CLINICA DEL TEJIDO" (with a large empty text area below it), "ENFERMERA", and "DEPARTAMENTO PROVEEDOR DE LA MUESTRA". A yellow arrow points to the right at the bottom center of the form.

Fuente: Autores del proyecto.


Después de llenar todo el reporte se pulsa el botón , dando paso a un cuadro de dialogo para archivar el reporte en alguna dirección del pc, tal como se expone en la figura 3.7.

Figura 3.7. Panel frontal para el reporte de la paciente y ventana para guardar archivos.

This screenshot shows the same "REPORTE" form as in Figure 3.6, but with a "Choose file to write" dialog box open in the foreground. The dialog box shows the "Escritorio" (Desktop) folder selected, with a list of files and folders including "S.A.D.M Jairo Cala", "Sena", "Variado", "Acceso directo a Proyecto", "Aplazamiento_Entrega_Proyectose3t", "ASCII", "BOTON", "BOTON1", "BSPlayer", "Cachorro_Beagle", "cal.txt", "CALIBRA", "calibracion1.txt", "calibracion2.txt", and "calibracion3". The "Nombre:" field is empty, and the "Tipo:" is set to "All Files (*.*)". The "OK" and "Cancelar" buttons are visible at the bottom of the dialog. A yellow arrow points to the right at the bottom center of the main form, behind the dialog box.

Fuente: Autores del proyecto.

Después de guardar los datos de la paciente, se despliega una ventana que ofrece dos opciones: 1) VOLVER AL INICIO o 2) REALIZAR UNA NUEVA MEDICIÓN, como se muestra en la figura 3.8.

Figura 3.8. Panel para el reporte y ventana para volver al inicio o realizar una nueva medición.

The screenshot shows a software interface with a blue background. At the top center, the word "REPORTE" is displayed in large, bold, yellow-green letters. To the left of the title is a small icon of a pen and paper, and to the right is an icon of a book. Below the title, there are two columns of input fields. The left column contains fields for "Nombre", "Edad", "Código", "Historia", "Toma de datos número", "Resultados anormales en citologías previas", and "Número de citologías realizadas anteriormente". The right column contains fields for "Fecha" (with the value "29/04/2003"), "Hora de extracción del tejido" (with the value "10:27:52 a.m."), "ON CLINICA DEL TEJIDO" (with a checked checkbox), "ENFERMERA", and "DEPARTAMENTO PROVEEDOR DE LA MUESTRA". A modal dialog box is overlaid in the center, titled "QUE DESEA HACER?". It has a close button (X) in the top right corner and two buttons: "VOLVER AL INICIO" and "REALIZAR UNA NUEVA MEDICION". At the bottom center of the main window, there is a large, light-colored arrow pointing to the right.

Fuente: Autores del proyecto.

En caso de escoger la primera opción el programa vuelve a empezar, es decir, ejecuta el panel frontal principal de la figura 3.1; en caso de escoger la segunda opción el programa ejecuta el panel frontal de espectro de impedancia eléctrica de la figura 3.4, donde brinda la posibilidad de realizar una nueva medición.

Si se CANCELA guardar el reporte (ver figura 3.5) el programa inmediatamente despliega la ventana con las opciones: VOLVER AL INICIO o REALIZAR UNA NUEVA MEDICIÓN, mostrado en la figura 3.9, efectuándose el mismo procedimiento anterior.

Figura 3.9. Panel de EIE y ventana para volver al inicio o realizar una nueva medición.

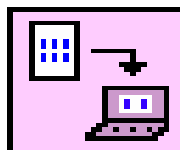


Fuente: Autores del proyecto.

3.2 SUBVIS implementados.

3.2.1 SubVI para la extracción de los datos de calibración. Mediante este subVI es posible extraer datos previamente encontrados en el proceso de calibración de la sonda, almacenados en alguna dirección del PC en formato .txt o .doc (ver figura 3.2). Posee dos salidas correspondientes a los vectores de pendiente y corte, respectivamente, y es controlado por el número de frecuencias (correspondiente a la longitud de los vectores) en su entrada. Estos vectores son empleados posteriormente para graficar las curvas de calibración en el panel de la figura 3.3 y luego para el cálculo del espectro de impedancia eléctrica. En la figura 3.10 se observa el icono correspondiente a este subVI.

Figura 3.10. SubVI para la extracción de los datos de calibración.



Fuente: Autores del proyecto.

3.2.2 SubVI de adquisición. Este subVI permite la adquisición de los voltajes DC a la salida del detector sensitivo de fase de las muestras de tejido cervicouterino medidos, siendo controlado en su entrada por el valor de frecuencia correspondiente. Su icono se muestra en la figura 3.11. De acuerdo a la frecuencia de entrada del subVI, este se ajusta en uno de los tres rangos observados en la tabla 2.5 entre 1KHz y 1MHz, acorde a la capacitancia en el pin 5 del MAX038 (ver tabla 3.1) y la corriente DC generada en la fuente de corriente Howland modificada (ver numeral 2.2.2).

Figura 3.11. SubVI de adquisición.



Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 3.1. Capacitancias en el pin 5 (COSC) del MAX038.

Capacitancias a controlar	10. nF,470pF
Capacitancia fija	360pF

Fuente: Autores del proyecto.

Así, de acuerdo al rango de frecuencias donde se encuentre la frecuencia de entrada del subVI se establece el voltaje de entrada a la fuente de corriente Howland modificada DC controlada por voltaje, teniendo en cuenta la siguiente relación:

$$V_{if} = f_i * C * R \quad (3.2)$$

Donde f_i es la frecuencia especifica, C es la capacitancia requerida en el pin 5 del MAX038 que determina dicha frecuencia y R es la resistencia de salida de

la fuente Howland DC igual a $12.4K\Omega$. Este valor se configura en la salida analógica de voltaje AO 0 de la tarjeta de adquisición de datos (DAQ) y a su vez se configuran dos salidas digitales del DAQ que controlan dos capacitores, conforme se expresa en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Configuración las salidas digitales del DAQ.

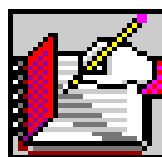
Rango de frecuencias	Salida Digital DAQ	Capacitancia
1.04KHz a 38.08KHz	Puerto 0/ Línea 0 en 1	10 nF
	Puerto 0/ Línea 1 en 0	470pF
38.08KHz a 483.1KHz	Puerto 0/ Línea 0 en 0	10nF
	Puerto 0/ Línea 1 en 1	470pF
483.1KHz a 1.069MHz	Puerto 0/ Línea 0 en 0	10nF
	Puerto 0/ Línea 1 en 0	470pF

Fuente: Autores del proyecto.

La adquisición del voltaje de la muestra del tejido se establece en la entrada de voltaje analógica AI 0. Con un rango de entrada configurado mínimo en -2.5 volts y máximo en 2.5 volts.

3.2.3 SubVI para la generación de reporte. El subVI representado en la figura 3.12 permite guardar un reporte con los datos de la paciente en una dirección específica del PC. Este reporte arroja los resultados de la parte real de impedancia eléctrica del tejido cervicouterino a cada una de las frecuencias especificadas, además de datos personales, clínicos de la paciente.

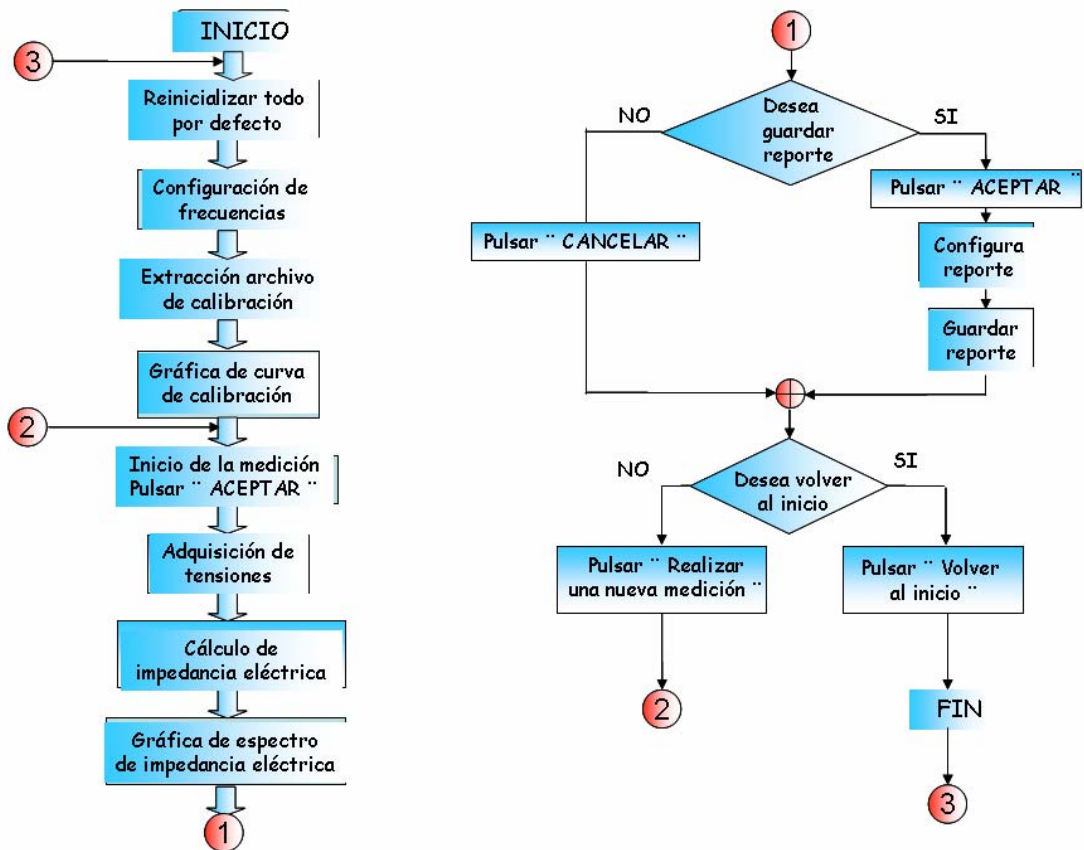
Figura 3.12. SubVI para la generación de reporte.



Fuente: Autores del proyecto.

En la figura 3.13 se puede observar el diagrama general de software desarrollado expuesto anteriormente.

Figura 3.13. Diagrama de flujo general del software.



Fuente: Autores del proyecto.

4. PRUEBAS Y CALIBRACION DEL EQUIPO.

En el presente capítulo se estima el funcionamiento de los módulos del equipo diseñado tales como la fuente de corriente Howland mejorada, el detector sensitivo de fase y el software de adquisición realizado en *Labview*, además, se muestra el proceso de calibración del equipo.

4.1. PRUEBAS.

4.1.1 Fuente de corriente Howland mejorada. Para la fuente de corriente Howland mejorada se emplean la prueba de carga fija y frecuencia variable, y pruebas de carga variable y frecuencia fija para cada una de las frecuencias. A continuación se presentan los datos correspondientes a cada una de las pruebas.

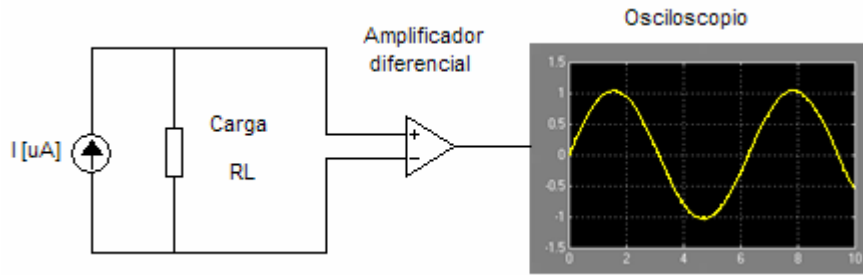
Para la prueba de carga fija y frecuencia variable se utilizó una resistencia de carga R_L de 887Ω sobre la cual se aplicó la corriente y se hizo un barrido en frecuencia entre 10KHz a 640KHz (ver figura 4.1). La tensión que aparece en la resistencia se amplificó con una ganancia de 30.26V/V, los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Prueba de carga fija y frecuencia variable.

FRECUENCIA [KHz]	VOLTAJE [Vpp]	CORRIENTE[μ A]
10	2,14	39.863
20	2,14	39.863
40	2,14	39.863
80	2,14	39.863
160	2,14	39.863
320	2,14	39.863
640	2,14	39.863

Fuente: Autores del proyecto

Figura 4.1. Diagrama para la medición tensión-corriente.



Fuente: Autores del proyecto.

En lo concerniente a las pruebas de carga variable y frecuencia fija, se emplearon seis diferentes valores de carga para cada frecuencia. Para la medición indirecta de corriente [CUBIDES & MIELES_06] se calcularon las incertidumbres de corriente y la corriente, a partir de las siguientes ecuaciones:

$$I = \frac{V}{R} \quad (4.1)$$

Donde I es la corriente medida indirectamente, V es el voltaje medido entre los terminales de la carga, R es la resistencia de carga. La incertidumbre de la corriente expresada en la ecuación 4.1 en función de las incertidumbres de la tensión medida (Ver ecuación 4.3) y de la carga se muestra a continuación:

$$\Delta I = \frac{1}{R} \Delta V + \frac{V}{R^2} \Delta R \quad (4.2)$$

Donde ΔI es la incertidumbre de corriente, ΔV es la incertidumbre de tensión, ΔR es la incertidumbre del valor de resistencia de carga. Para el osciloscopio digital de la serie TDS 200 [CUBIDES & MIELES_06] la incertidumbre de la tensión esta dada por la expresión 4.3.

$$\Delta V = 3\% * lectura + 0,1 * div + 10mV \quad (4.3)$$

Para una escala de medición mayor a 10mV/div.

Finalmente, el valor de la corriente obtenido esta dado por la ecuación 4.4.

$$I = I_0 \pm \Delta I \quad (4.4)$$

I_0 es la corriente calculada indirectamente.

En las tablas 4.2-4.8 se muestran los valores obtenidos para la corriente y su incertidumbre asociada.

Tabla 4.2. Para una frecuencia de 10KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	264	37,931 \pm 3,289
200	464	38,333 \pm 2,800
500	1190	39,324 \pm 2,170
700	1590	37,530 \pm 1,833
887	2140	39,863 \pm 2,313
960	2220	38,209 \pm 2,178

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.3. Para una frecuencia de 20KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	264	37,931 \pm 3,289
200	464	38,333 \pm 2,800
500	1190	39,324 \pm 2,170
700	1580	37,294 \pm 1,826
887	2140	39,863 \pm 2,313
960	2240	38,553 \pm 2,188

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.4. Para una frecuencia de 40KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	264	37,931 \pm 3,2898
200	468	38,663 \pm 2,810
500	1190	39,324 \pm 2,170
700	1580	37,294 \pm 1,826
887	2140	39,863 \pm 2,313
960	2240	38,553 \pm 2,188

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.5. Para una frecuencia de 80KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	264	37,931 \pm 3,289
200	468	38,663 \pm 2,810
500	1190	39,324 \pm 2,170
700	1600	37,766 \pm 1,840
887	2140	39,863 \pm 2,313
960	2260	38,897 \pm 2,199

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.6. Para una frecuencia de 160KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	264	37,931 \pm 3,289
200	468	38,663 \pm 2,810
500	1190	39,324 \pm 2,170
700	1600	37,766 \pm 1,840
887	2140	39,863 \pm 2,313
960	2260	38,897 \pm 3,889

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.7. Para una frecuencia de 320KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	266	38,218 \pm 3,821
200	468	38,663 \pm 3,866
500	1190	39,324 \pm 3,932
700	1600	37,766 \pm 3,776
887	2140	39,863 \pm 3,986
960	2260	38,897 \pm 3,889

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.8. Para una frecuencia de 640KHz.

CARGA [Ω]	VOLTAJE [mVpp]	CORRIENTE [μ A]
115	270	38,793 \pm 3,879
200	472	38,994 \pm 3,899
500	1190	39,324 \pm 3,932
700	1600	37,766 \pm 3,776
887	2140	39,863 \pm 3,986
960	2260	38,897 \pm 3,889

Fuente: Autores del proyecto.

4.1.2 Pruebas de medición de fase introducida por el equipo. En la presente sección se ilustran los resultados en lo concerniente a los errores de fase que introduce el equipo, las pruebas se realizaron para diferentes condiciones de carga resistivas a cada una de las frecuencias de trabajo midiendo los desfases entre las señales de salida del sintetizador de frecuencias y de la etapa de filtrado pasa-altas, estos errores de fase representan el acumulado de los errores introducidos en la fuente de corriente, el amplificador diferencial y el filtro pasa-altas; los resultados obtenidos muestran que el máximo error es de aproximadamente 23 grados (ver tabla

4.9) lo cual genera un error de aproximadamente 9% (ver expresión 2-29) en valor de la parte real de la impedancia, resultando aceptable para posteriormente ser reducido en el proceso de calibración.

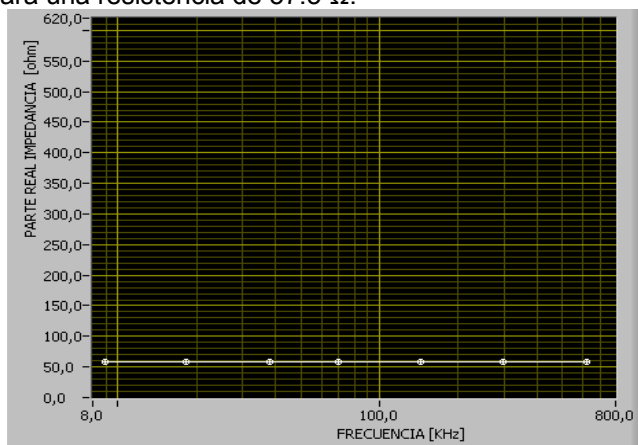
Tabla 4.9. Resultados de las pruebas de medición de fase.

Desfase [°]	Frecuencia[KHz]						
	10	20	40	80	160	320	640
Resistencia[Ω]							
115	0	0	0	0	4.608	10.368	20.736
200	0	0	0	0	4.0320	9.6768	21.1968
500	0	0	0	0	0	11.0592	22.1184
700	0	0	0	0	0	11.0592	24.4224
887	0	0	0	0	0	11.52	25.344
960	0	0	0	0	0	11.0592	23.9616

Fuente: Autores del proyecto.

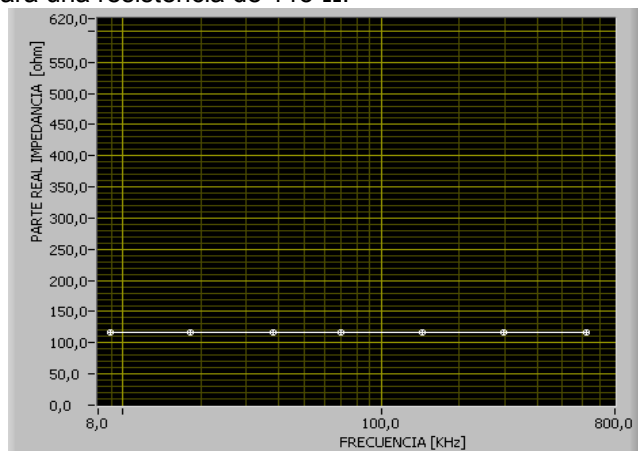
4.1.3. Pruebas de software. Para verificar el desempeño del software desarrollado en *Labview* se realizaron pruebas con resistencias y una red RC, las cuales se muestran en las figuras 4.2-4.6.

Figura 4.2. Prueba para una resistencia de 57.5 Ω .



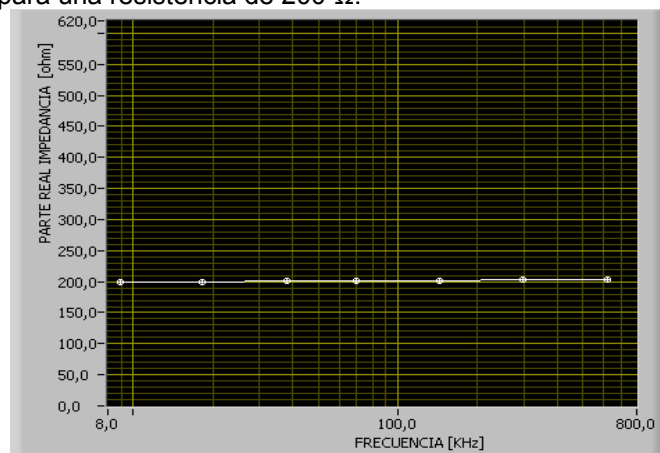
Fuente: Autores del proyecto.

Figura 4.3. Prueba para una resistencia de 115 Ω .



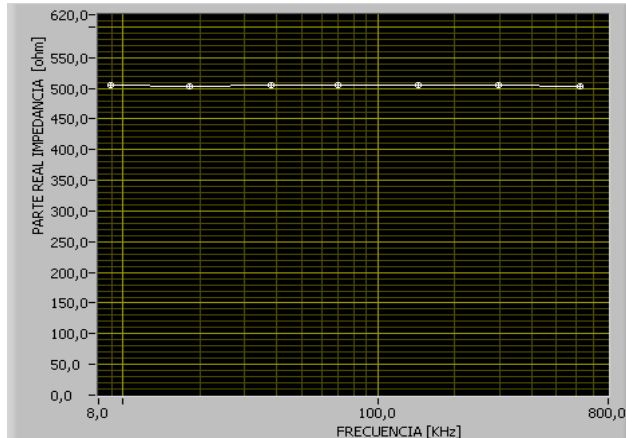
Fuente: Autores del proyecto.

Figura 4.4. Prueba para una resistencia de 200 Ω .



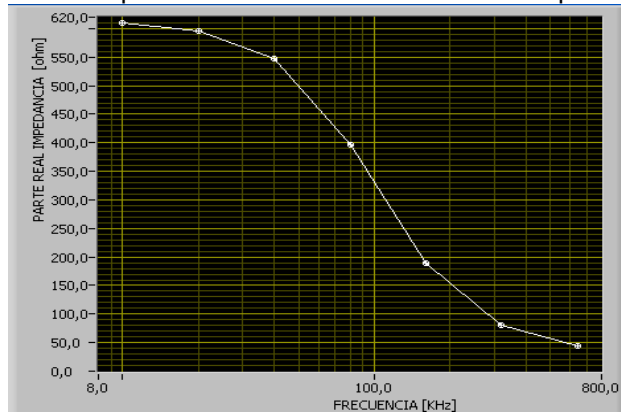
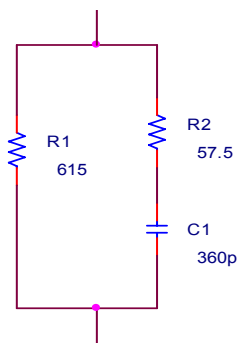
Fuente: Autores del proyecto.

Figura 4.5. Prueba para una resistencia de 500 Ω.



Fuente: Autores del proyecto.

Figura 4.6. Prueba para una red RC: 615 Ω en paralelo con 57.5 Ω en serie con 360pF.



Fuente: Autores del proyecto.

4.2. CALIBRACIÓN.

Mediante la calibración se llevan a cabo un conjunto de operaciones que permiten establecer la relación entre los valores de una magnitud indicados por un instrumento o sistema de medición y los valores correspondientes de la magnitud, realizados por patrones [ORDOÑES_04]. Además mediante este proceso se logran reducir los errores introducidos por el sistema de medición.

Para efectos del presente trabajo se hace necesario obtener el valor de la parte real de la impedancia de tejido cervicouterino, así se deben convertir las lecturas suministradas por el equipo (incluyendo la sonda de medición) en voltios a unidades de resistividad en (Ohm-metro).

Para esto se obtuvieron funciones de calibración para cada una de las frecuencias a las cuales se va medir el valor de la bioimpedancia utilizando como patrones soluciones salinas de conductividad conocida.

4.2.1. Procedimiento de calibración. Las soluciones salinas se obtienen a partir de mezclas de agua destilada y cloruro de sodio en diferentes concentraciones. La concentración para cada una de las soluciones se obtuvo de tal forma que sus resistividades estuvieran distribuidas en el rango de medición. Para obtener los valores de las conductividades para cada una de las soluciones se empleó un conductivímetro disponible en el Laboratorio de Servicios Industriales de la Universidad Industrial de Santander, dichos valores se ilustran en la tabla 4.10.

Para cada una de las soluciones se hizo un barrido a las frecuencias de trabajo (10kHz, 20kHz, 40kHz, 80kHz, 160kHz, 320kHz, 640kHz) y se obtuvieron los valores de las tensiones medidas en amplitud (a la salida de la etapa de amplificación, a partir de los cuales se puede obtener la magnitud de la impedancia [ROBLES & CHAVEZ_05] independiente de los errores de fase) y los valores de tensión D.C. proporcionales a la parte real de la impedancia eléctrica (ver expresión 2.29); los resultados se ilustran en la tabla 4.11.

Tabla 4.10. Conductividades medidas en soluciones salinas.

Solución	Conductividad [$\mu\text{S}/\text{cm}$]
1	18009,6
2	9811,20
3	4939,20
4	3068,8
5	2066,4
6	1209,6
7	829,92
8	700,00

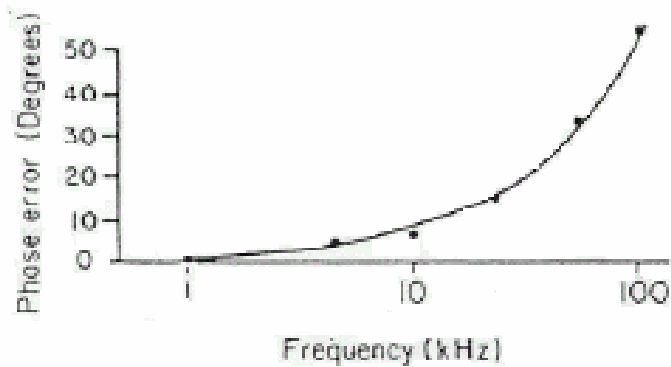
9	640,64
10	619,36
11	511,84
12	492,80
13	455,84
14	403,20

Fuente: Autores del proyecto.

Como se muestra en la tabla 4.11 los valores de tensión DC proporcionales a la parte real de la impedancia presentan grandes variaciones a medida que aumenta la frecuencia, en comparación con las variaciones de la amplitud de la señal de tensión presente a la salida de la etapa de amplificación en el rango de frecuencias a los cuales se hicieron las mediciones (ver tabla 4.12). Según la expresión (2.29), la señal proporcional a la parte real de la impedancia varía según la fase entre las señales de tensión y de corriente, por lo cual los errores de fase introducidos tanto por el equipo (ver numeral 4.1.2) como por la impedancia de contacto entre los electrodos y la solución salina contribuyen a las variaciones mencionadas anteriormente y que se reportan en la tabla 4.13.

[ARKMANN_84] reporta errores de fase (ver figura 4.7) en medición de impedancia en soluciones salinas en las cuales la componente reactiva de la impedancia es teóricamente cero, empleando para ello sistemas de medición multifrecuencia con detección sensitiva de fase para obtener las componentes real y reactiva de la impedancia; dado que el comportamiento de este tipo de soluciones es puramente resistivo, la componente reactiva aparece debido a los errores de fase introducidos por el equipo y el efecto de la interfaz electrodo electrolito modelado a través de una impedancia. En las mediciones realizadas los errores de fase hallados se muestran en la tabla 4.13.

Figura 4.7. Errores de fase en medición de impedancia de soluciones salinas.



Fuente: [ARKMANN_84], "Methods of complex impedance measurements in biologic tissue".
Critical Review in Biomedical Engineering,

Tabla 4.11. Tensiones DC proporcionales a la parte real de la impedancia eléctrica para cada una de las soluciones empleadas en el proceso de calibración.

Voltaje DC [V]	Frecuencia [KHz]						
	10	20	40	80	160	320	640
Solución							
1	0.152	0.152	0.152	0.151	0.149	0.149	0.133
2	0.246	0.24	0.235	0.235	0.233	0.233	0.208
3	0.442	0.436	0.431	0.431	0.43	0.427	0.374
4	0.857	0.843	0.834	0.808	0.819	0.814	0.69
5	1.005	0.99	0.987	0.985	0.974	0.947	0.76
6	1.935	1.919	1.912	1.915	1.889	1.778	1.32
7	2.335	2.347	2.336	2.335	2.255	1.967	0.96
8	2.958	2.938	2.918	2.91	2.824	2.526	1.52
9	3.161	3.146	3.124	3.11	3.012	2.71	1.562
10	3.341	3.32	3.31	3.3	3.19	2.803	1.554
11	4.005	3.98	3.95	3.917	3.731	3.142	1.485
12	4.308	4.283	4.249	4.123	3.924	3.198	1.236
13	4.55	4.518	4.477	4.421	4.158	3.361	1.271
14	4.864	4.811	4.77	4.706	4.402	3.49	1.147

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.12. Amplitud de las tensiones medidas para cada una de las soluciones empleadas en el proceso de calibración (Ganancia del amplificador 30.26V/V).

Voltaje salida amplificación [mVpp]	Frecuencia [KHz]						
	10	20	40	80	160	320	640
Solución							
1	46.4	46.4	46.4	46.4	46.4	46.4	50
2	72	72	72	72	72	72	74.4
3	129	129	129	129	129	129	133
4	250	250	250	250	248	250	252
5	290	290	290	290	290	290	294
6	552	552	552	552	552	552	552
7	680	680	680	680	680	680	680
8	840	840	840	840	840	840	824
9	904	904	904	904	904	896	880
10	960	960	960	960	960	952	928
11	1150	1150	1150	1150	1120	1120	1080
12	1240	1240	1240	1240	1200	1170	1100
13	1300	1300	1300	1300	1280	1240	1180
14	1400	1400	1400	1390	1360	1300	1200

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 4.13. Errores de fase entre la señal de referencia de corriente y la señal de tensión amplificada para cada una de las soluciones salinas.

Desfase [°]	Frecuencia[KHz]						
	10	20	40	80	160	320	640
Solución							
1	0	0	0	0	4.608	11.52	23.04
2	0	0	0	0	0	11.52	25.344
3	0	0	0	0	0	9.216	25.344
4	0	0	0	0	3.456	11.52	27.648

5	0	0	0	0	4.608	10.368	32.256
6	0	0	0	0	9.792	19.584	43.3152
7	0	0	0	0	10.368	23.04	50.688
8	0	0	0	0	11.52	24.8832	56.2176
9	0	0	0	0	13.2480	27.1872	56.2176
10	0	0	0	6.336	14.976	28.1088	57.6
11	0	0	0	7.488	16.3584	32.256	63.5904
12	0	0	0	9.216	18.432	34.56	69.12
13	0	0	0	8.64	18.432	35.4816	67.2768
14	0	0	0	9.504	19.1232	38.016	71.424

Fuente: Autores del proyecto.

Dado que la amplitud de señal de tensión medida permanece con mínima variación para las diferentes soluciones en el rango de frecuencias de interés; se puede obtener la parte real de la impedancia para efectos de calibración a partir de los valores de amplitud de tensión (tabla 4.12, V en la expresión (2.9)); ajustándolos por una constante debida al detector sincrónico y a la etapa de amplificación a la salida de este, para cada una de las frecuencias (haciendo $\varphi = 0$ en la expresión (2-29)), eliminando así los errores de fase introducidos por el equipo y por la interfaz electrodo electrolito, con el fin que el proceso de calibración no altere la información adquirida. Haciendo estas consideraciones, los resultados para las funciones de calibración se obtienen a partir de una regresión lineal entre los datos ajustados y los valores de resistividad de las soluciones mediante el comando *polyfit* de MATLAB para cada una de las frecuencias usadas en el presente trabajo se muestran a continuación:

Tabla 4.14. Funciones de calibración obtenidas para cada una de las frecuencias de trabajo.

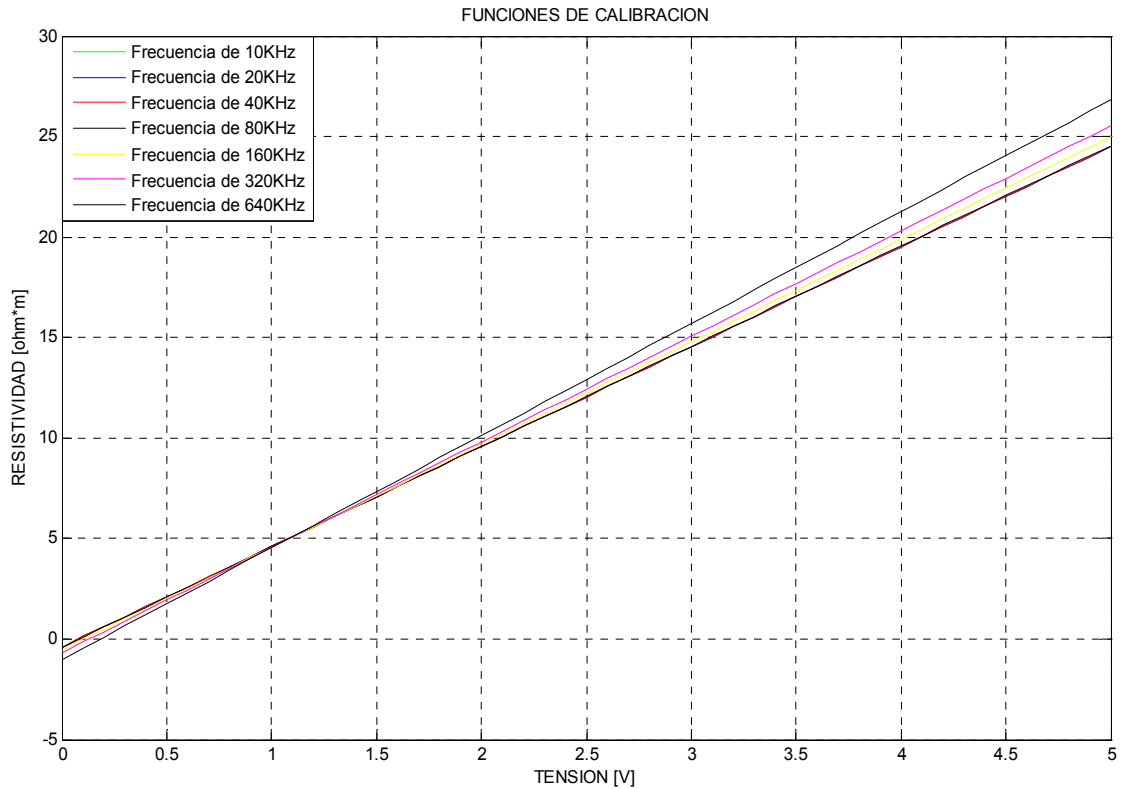
Frecuencias[KHz]	Regresión lineal
10	$\rho_1[\Omega.m] = 4.9814 * V[V] - 0.3955$

20	$\rho_2 [\Omega.m] = 4.9814 * V [v] - 0.3955$
40	$\rho_3 [\Omega.m] = 4.9814 * V [v] - 0.3955$
80	$\rho_4 [\Omega.m] = 4.9918 * V [v] - 0.4084$
160	$\rho_5 [\Omega.m] = 5.1035 * V [v] - 0.5261$
320	$\rho_6 [\Omega.m] = 5.2472 * V [v] - 0.6839$
640	$\rho_7 [\Omega.m] = 5.5704 * V [v] - 1.0201$

Fuente: Autores del proyecto.

En la figura 4.8 se muestran las graficas de las funciones calibración para cada una de las frecuencias graficadas en el rango de tensión de medición del equipo.

Figura 4.8. Funciones de calibración para cada frecuencia.



Fuente: Autores del proyecto.

5. PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS PARA LA MEDICIÓN DE LA PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO.

5.1. SEGURIDAD ELÉCTRICA PARA LA PACIENTE.

La medición de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino in-vitro mediante el equipo diseñado garantiza completa inocuidad para la paciente ya que estas son realizadas empleando muestras de tejidos extraídas del cuello uterino de la mujer por medio de la prueba de Papanicolaou (Ver numeral 1.1.2.1). Sobre estas muestras se efectúa la inyección de corriente y se toma el voltaje presente. Esto quiere decir que no existe ningún riesgo de afectar de forma directa o indirectamente con el instrumento de medida a la persona que interviene en el procedimiento. Siendo este un método muy seguro y conveniente para ser usado para el diagnóstico de cáncer de cerviz.

5.2. SEGURIDAD BIOLÓGICA.

La toma de datos fue realizada en las instalaciones de La Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer, con pacientes que asisten a la prueba citológica en esta institución. Siguiendo las normas de seguridad biológicas para seguir este procedimiento de medición. Fue necesario contar con las precauciones necesarias para la manipulación de tejidos biológicos recomendadas en [ROBLES & CHAVEZ_05] y así prevenir el riesgo de adquirir algún tipo de infección. Entre las más relevantes están: higiene personal, el uso de bata y zapatos cerrados, guantes desechables en cada sesión, desinfectantes a la mano, lavado y secado de manos con jabón antiséptico y con toallas desechables cada vez que se termina cada procedimiento, limpieza y orden tanto de los utensilios como del lugar de trabajo, los materiales contaminados se descontaminan antes de reutilizarlos o se desechan. Durante cada sesión se evita comer, beber, fumar, ni almacenar ningún tipo de alimento o bebida. No se debe tocar ni frotar los ojos mientras se trabaja. Es natural presumir que

todas las muestras son infecciosas, y es sensato manejar estos materiales en forma tal que permita impedir, razonablemente, la exposición a los patógenos cuya presencia es probable.

La sonda de medida de oro empleada se lava luego de cada sesión de medición. La limpieza del material se lleva a cabo por arrastre mecánico de la suciedad con un cepillo, agua, detergente e hipoclorito de sodio al 5.25%. El material se lava con agua, detergente e hipoclorito de sodio al 5.25%, se enjuaga varias veces hasta lograr total limpieza. Finalmente, el material es secado utilizando para ello gasa aséptica, dejándolo así en condiciones óptimas para realizar una nueva medición.

5.3. PROCEDIMIENTO PARA LA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA EN TEJIDO CERVICAL IN-VITRO.

En las medidas de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino in-vitro, se siguen los siguientes pasos: en primera instancia se efectúa la extracción de células del endocervix y exocervix uterino por medio de la prueba de Papanicolaou (Ver numeral 1.1.2.1), este procedimiento es realizado por la enfermera a cargo del examen en la entidad de salud, que brindo su colaboración para la investigación. La enfermera Nieves Mejía fue la encargada de tomar las citologías. Durante la citología cervico-uterina se extraen dos muestras, una de ellas se suministra a los autores del proyecto, y la otra muestra es llevada al laboratorio para ser analizada por un patólogo. En ese momento los encargados de las mediciones de impedancia tienen encendidos los dispositivos electrónicos y las conexiones pertinentes del equipo a utilizar. La muestra que se nos es suministrada para la medición es colocada sobre un portaobjetos, el cual es ubicado en el soporte para la muestra construido para tal fin (Ver numeral B1 del anexo B).

El portaobjetos se ajusta al soporte por medio de un instrumento prensil. Después, el soporte es situado dentro de la caja hermética (Ver numeral B2 del

anexo B). En la caja hermética se encuentra ensamblada la sonda de medición (Ver figura B3 del anexo B), la cual se introduce en el orificio del soporte, para que luego hagan contacto los electrodos y la muestra cervico uterina, permitiendo así empezar el proceso de medición. En ese instante se empieza la toma de datos respectiva, haciendo un barrido de frecuencia entre 1KHz y 1MHz, correspondiente al rango de frecuencias de la zona de dispersión β (Ver numeral 1.2).

En la primera etapa de las mediciones, durante febrero de 2006, se utilizó el formato mostrado en la tabla 5.1. Este fue elaborado con base al formulario utilizado en [MIRANDA_05] y adaptado a los requerimientos del presente proyecto. En esta oportunidad el bioimpedanciometro se encontraba sin automatizar, así que se realizaron las medidas de amplitud de la señal de voltaje amplificada y el desfase entre esta señal y la señal de referencia del MAX038, estos fueron registrados de forma manual en el formato mediante la observación de sus valores en el osciloscopio. La duración de cada medición oscilaba entre 6 y 11 minutos.

En la segunda etapa, durante el mes de marzo de 2006, se contaba con el detector sensitivo de fase como parte adicional al bioimpedanciometro original, con el cual se realizaron medidas de voltaje en DC proporcional a la parte real de impedancia eléctrica para valores de frecuencia específicos, y más tarde se obtuvo el espectro de impedancia correspondiente. Estos datos también fueron consignados en el formato de medición mostrado en la tabla 5.2. El tiempo para cada sesión de medición es similar al obtenido en la primera etapa entre 6 y 11 minutos, lo cual evidencia que el control manual de frecuencia genera una demora considerable en el proceso, a pesar que en esta ocasión sólo era necesario medir un nivel de continua.

Tabla 5.1. Formato para la toma de datos.

**FORMULARIO PARA LA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA
ELÉCTRICA EN TEJIDO DE CUELLO UTERINO.**
Universidad Industrial de Santander 2006.

DATOS DE LA PACIENTE			Fecha:
Nombre:	Historia:		
Edad:	Hora extracción tejido:		
Código:	Toma de datos número:		
Citologías realizadas anteriormente:	Resultados anormales en citologías previas: SI ___ NO ___		
EVALUACIÓN CLÍNICA DEL TEJIDO			
MEDICIONES			
Frecuencia[KHz]	Voltaje[Vpp]	Fase[seg]	Observaciones
DURACIÓN:			
MÉDICO Ó ENFERMERO:			
INGENIEROS ELECTRÓNICOS:			
DEPARTAMENTO PROVEEDOR DE LA MUESTRA:			

Fuente: Autores del proyecto.

Tabla 5.2. Formato para la toma de datos 2.

**FORMULARIO PARA LA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA
ELÉCTRICA EN TEJIDO DE CUELLO UTERINO**
Universidad Industrial de Santander 2006

DATOS DE LA PACIENTE		Fecha:
Nombre:	Historia:	
Edad:	Hora extracción tejido:	
Código:	Toma de datos número:	
Citologías realizadas anteriormente:	Resultados anormales en citologías previas: SI: NO:	
EVALUACIÓN CLÍNICA DEL TEJIDO		
MEDICIONES		
Frecuencia[KHz]	Vmedio[Mv]	Observaciones
DURACIÓN:		
ENFERMERA:		
INGENIEROS ELECTRÓNICOS:		
DEPARTAMENTO PROVEEDOR DE LA MUESTRA:		

Fuente: Autores del proyecto.

En la tercera etapa, durante el mes de abril de 2006, se disponía, además del detector sensitivo de fase, de un sistema de adquisición de datos (DAQ), y mediante una interfaz desarrollada en *LabView* fue posible tomar los valores de voltaje DC en todo el rango de frecuencias. El tiempo de las mediciones se redujo a 2 minutos, debido a que el control de frecuencias implementado en esta ocasión es digital, operado desde *LabView*. En esta oportunidad se realizó la recolección de datos empleando también el formato mostrado en la tabla 5.2 y se visualizaron los valores medidos en la interfaz de *LabView*.

En las etapas posteriores de medición, comprendidas entre mayo y agosto de 2006, el equipo estaba totalmente automatizado, es decir, contaba con el detector sensitivo de fase, el sistema de adquisición de datos (DAQ) y la interfaz en *LabView* terminada. En esta ocasión no fue necesario llenar formularios a mano, debido a que se implementó el formulario en el software de toma de datos, por lo que fue posible realizar la toma de datos en aproximadamente cuatro segundos, lo que mejoró sustancialmente el proceso de toma de datos.

5.4. RESULTADOS DE LAS MEDICIONES DE IMPEDANCIA ELECTRICA EN TEJIDO CERVICOUTERINO.

A continuación se presenta un ejemplo de los reportes generados para cada una de las mediciones, mediante el software desarrollado en *LabView*, en el cual se muestran los valores de la parte real del espectro de impedancia eléctrica y los datos de la paciente.

Los datos que se muestran posteriormente se tomaron a pacientes que asisten habitualmente a la prueba de Papanicolaou, en la liga Santandereana de lucha Contra el Cáncer, estos fueron tomados una vez el equipo se encontraba completamente automatizado como se menciona anteriormente* .

* Los datos de las mediciones hechas durante las tres primeras etapas no se reportan en el presente documento, dado que estas fueron parte de las pruebas y ajustes hechas durante el proceso de diseño e implementación.

Tabla 5.3. Formulario de medición de impedancia eléctrica para la paciente 1.

FORMULARIO PARA LA MEDICIÓN DE ESPECTRO DE IMPEDANCIA
ELÉCTRICA EN TEJIDO DE CUELLO UTERINO
Universidad Industrial de Santander
2006

DATOS DE LA PACIENTE

Fecha: XXX

Nombre: XXXI

Edad: 42

Código:

Historia: 38223

Toma de datos número: 1

Hora de extracción del tejido: 03:07:32 p.m.

Resultados anormales en citologías previas: XXXI

Número de citologías realizadas anteriormente: XXXI

EVALUACION CLINICA DEL TEJIDO

MEDICIONES

Frecuencias [KHz]	Impedancias del tejido [ohm*m]
10	2.7514
20	2.5579
40	2.5514
80	2.3709
160	2.2521
320	2.0250
640	1.8141

ENFERMERA: Nieves Mejia.

INGENIEROS ELECTRONICOS: Gretty Paola Aponte Carrillo y Julio Cibel Caro Torres.

DEPARTAMENTO PROVEEDOR DE LA MUESTRA: Liga Santandereana de Lucha Contra el Cáncer.

Fuente: Autores del proyecto.

5.4.1. Resultados y ajuste al modelo cole-cole .Mediante el modelo Cole-Cole es posible describir el comportamiento del espectro de impedancia eléctrica en tejidos biológicos, en la zona de dispersión β . En el presente proyecto, las mediciones de la parte real de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino obtenidas se ajustaron al modelo Cole-Cole empleando el algoritmo desarrollado por [MIRANDA_05], el cual proporciona los parámetros α , τ , R_0 , R_∞ y el error cuadrático medio del ajuste de datos. La ecuación de los hermanos Cole puede ser descrita como se presenta en (5-1) y (5-2).

$$Z = R_\infty + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} \quad (5-1)$$

$$Z = R_0 \left\{ 1 - m \left[1 - \frac{1}{1 + (j\omega\tau)^c} \right] \right\} \quad (5-2)$$

$$\begin{cases} \alpha = 1 - c \\ R_\infty = R_0(1 - m) \end{cases} \quad (5-3)$$

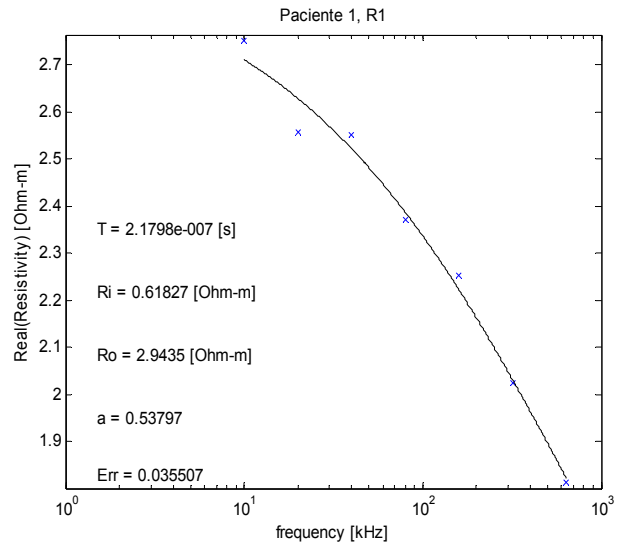
Donde, Z es la resistividad compleja, R_0 es la resistividad a baja frecuencia, R_∞ es la resistividad a alta frecuencia, m es la polarizabilidad límite (también llamada cargabilidad), τ es la constante de tiempo, w es la frecuencia angular (rad/seg), α es un parámetro que depende de la heterogenidad del medio y es llamado parámetro de dispersión. Los valores de m y c pueden estar entre $0 \leq m \leq 1$ y $0 \leq c \leq 1$, [XIANG etal_01].

En las figuras 5.1-5.21 se observan los resultados de las mediciones de la parte real de espectro de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino, el ajuste al modelo Cole-Cole y sus parámetros.

- **PACIENTE 1.**

Figura 5.1. Resultados paciente 1.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2.7514
20	2.5579
40	2.5514
80	2.3709
160	2.2521
320	2.0250
640	1.8141



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

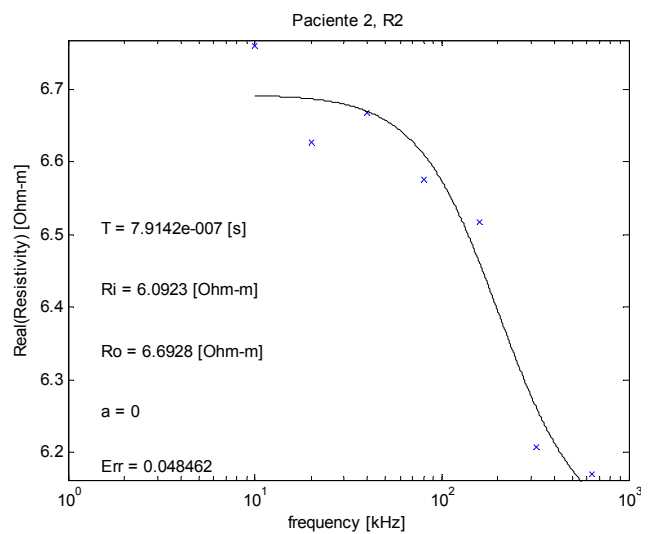
Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada.
- Aspecto del cuello: - Sangra fácil.
- Leucorrea.
- Quistes Naboth.

- **PACIENTE 2.**

Figura 5.2. Resultados paciente 2.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	6.7695
20	6.7292
40	6.6681
80	6.5761
160	6.5180
320	6.2072
640	6.1712



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Metaplasia Escamosa Madura.
- Inflamación moderada.

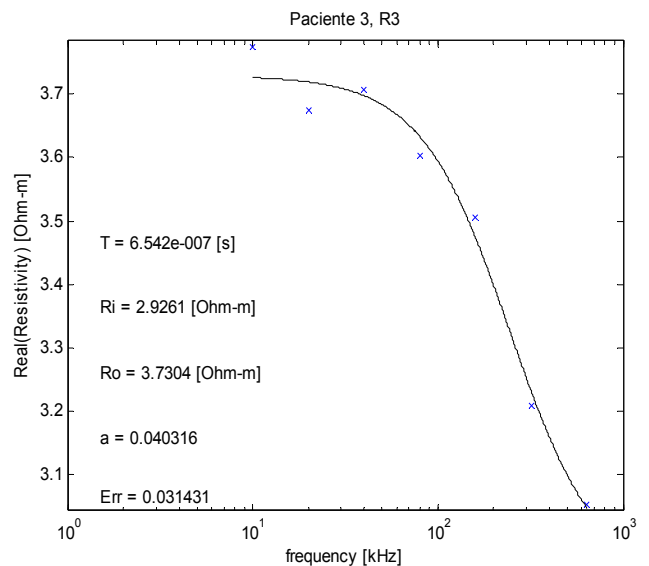
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 3.

Figura 5.3. Resultados paciente 3.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.7739
20	3.6740
40	3.7070
80	3.6040
160	3.5063
320	3.2081
640	3.0533



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada.
- No endocervicales.
- Hongos.

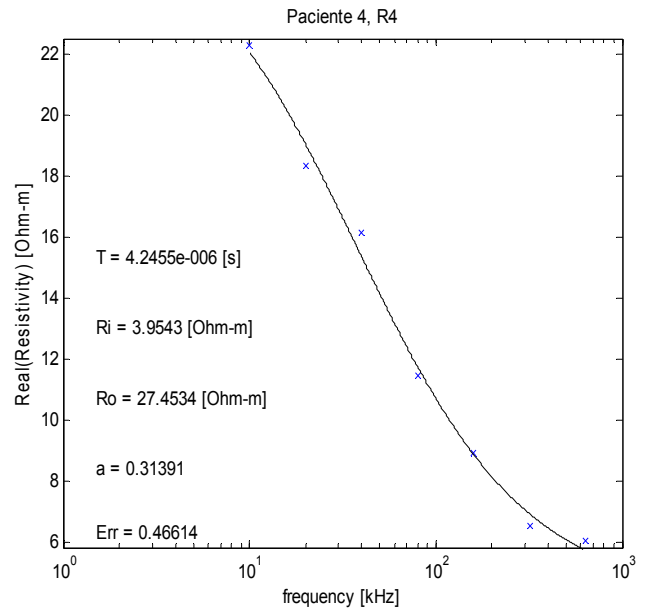
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 4.

Figura 5.4. Resultados paciente 4.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	22.2725
20	18.3285
40	16.1449
80	11.4791
160	8.9153
320	6.5294
640	6.0692



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

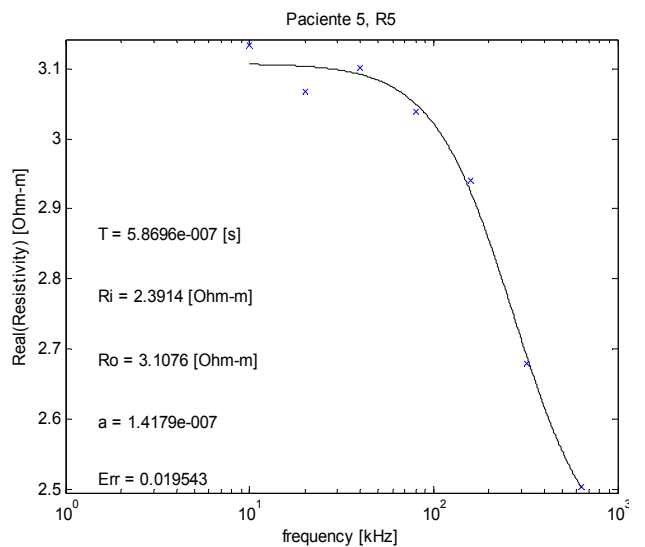
- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

Aspecto del cuello: - Normal. - Leucorrea.

- PACIENTE 5.

Figura 5.5. Resultados paciente 5.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.1333
20	3.0681
40	3.1023
80	3.0385
160	2.9401
320	2.6789
640	2.5037



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada.

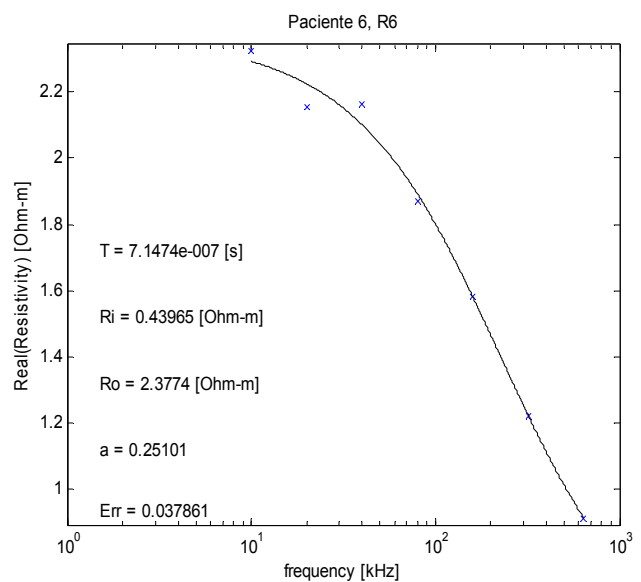
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 6.

Figura 5.6. Resultados paciente 6.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2,3233
20	2.1551
40	2.1629
80	1.8690
160	1.5819
320	1.2225
640	0.9128



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

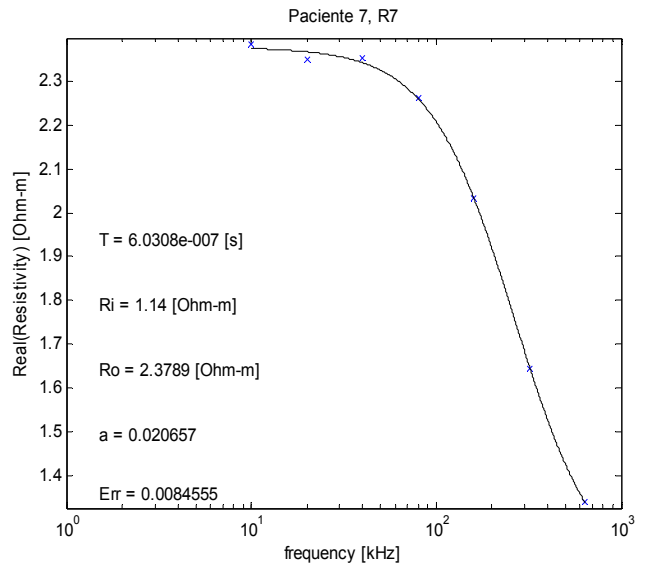
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- **PACIENTE 7.**

Figura 5.7. Resultados paciente 7.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2.3841
20	2.3517
40	2.3546
80	2.2613
160	2.0325
320	1.6449
640	1.3398



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

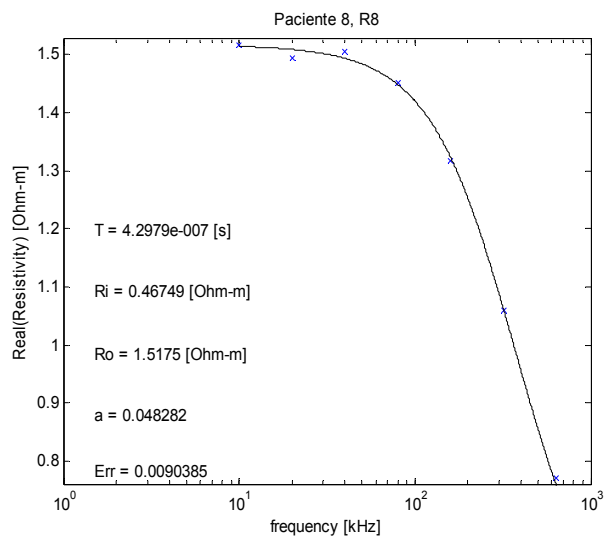
- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada. – Metaplasia Escamosa Madura.

Aspecto del cuello: - Leucorrea. – Quistes Naboth.

- **PACIENTE 8.**

Figura 5.8. Resultados paciente 8.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	1,5155
20	1,4939
40	1,5040
80	1,4513
160	1,3165
320	1,0599
640	0,7713



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Metaplasia Escamosa Inmadura.

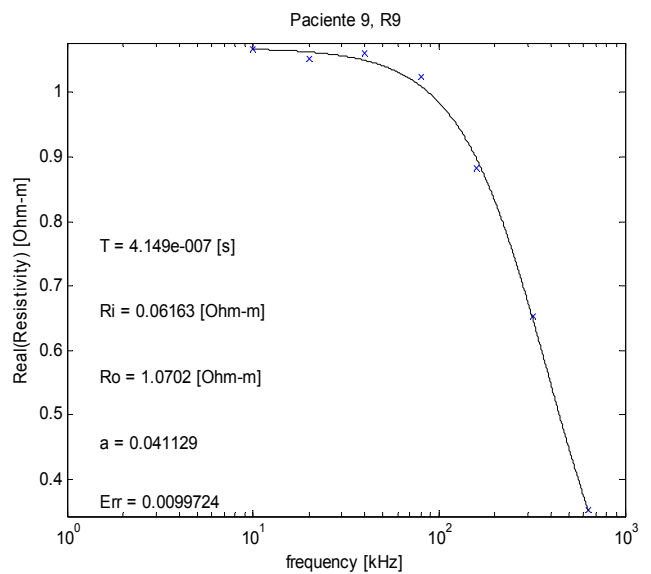
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 9.

Figura 5.9. Resultados paciente 9.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	1.0670
20	1.0516
40	1.0619
80	1.0254
160	0.8832
320	0.6533
640	0.3527



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada.

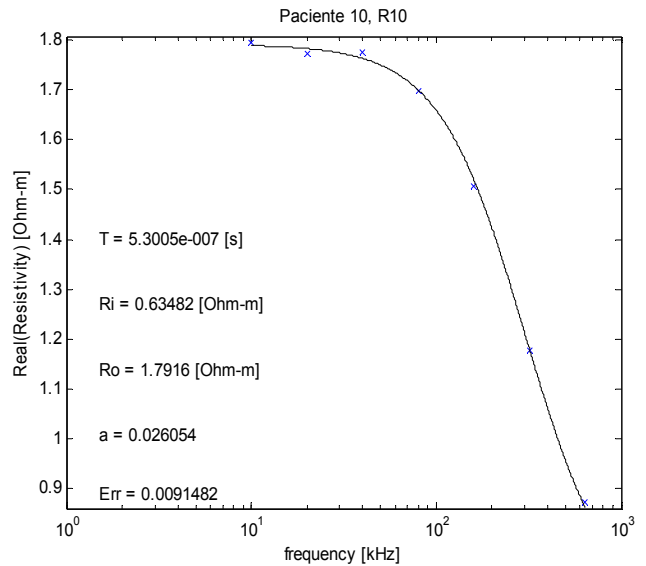
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 10.

Figura 5.10. Resultados paciente 10.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	1.7936
20	1.7708
40	1.7737
80	1.6979
160	1.5063
320	1.1769
640	0.8737



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

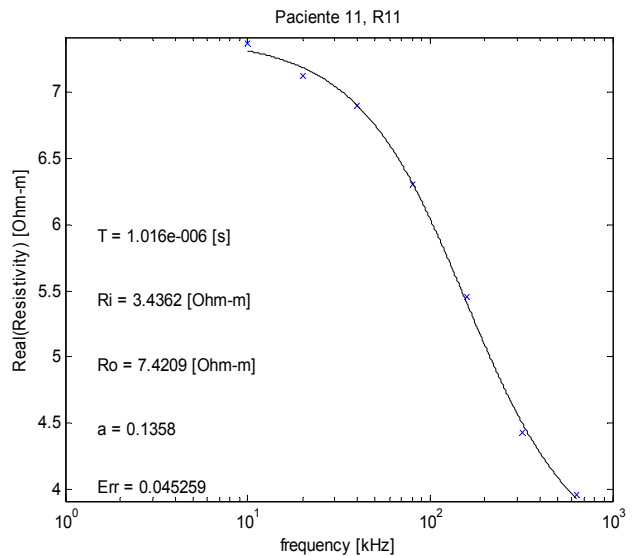
- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad. - Inflamación moderada.

Aspecto del cuello: - Leucorrea. – Quistes Naboth.

- PACIENTE 11.

Figura 5.11. Resultados paciente 11.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	7,3677
20	7,1288
40	6,8972
80	6,3051
160	5,4501
320	4,4335
640	3,9606



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación marcada.

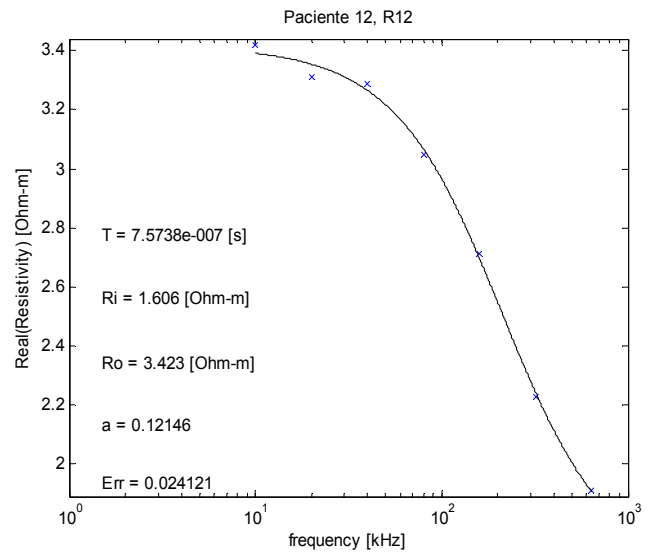
Aspecto del cuello:

- Leucorrea.
- Quistes Naboth.

- PACIENTE 12.

Figura 5.12. Resultados paciente 12.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.4184
20	3.3118
40	3.2902
80	3.0480
160	2.7146
320	2.2269
640	1.9121



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

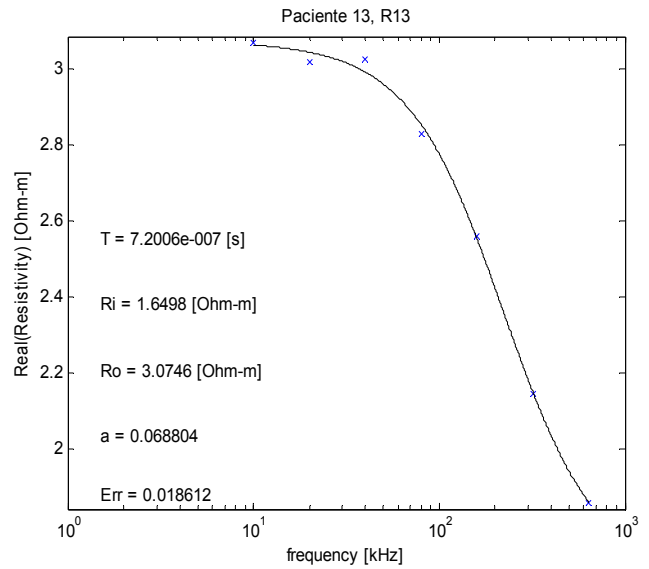
Aspecto del cuello:

- Erosionado.
- Leucorrea.

- PACIENTE 13.

Figura 5.13. Resultados paciente 13.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.0669
20	3.0186
40	3.0259
80	2.8297
160	2.5601
320	2.1446
640	1.8584



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

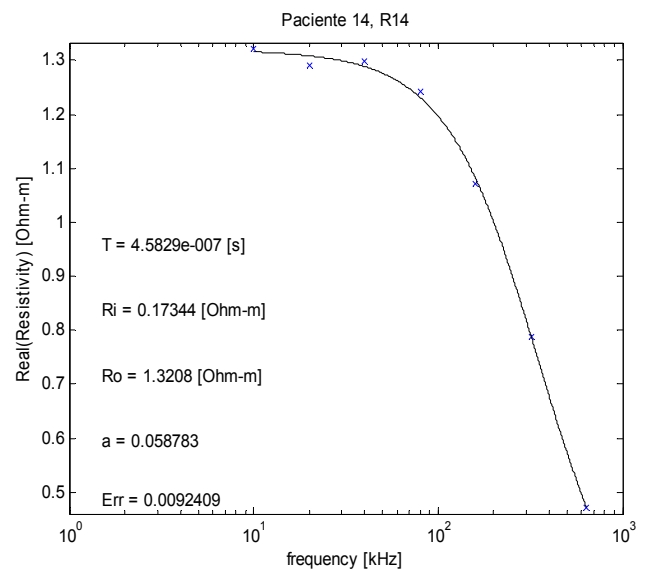
- Negativa para Lesión Intraepitelial. – Moderada respuesta inflamatoria.

Aspecto del cuello: - Normal. – Leucorrea

- PACIENTE 14.

Figura 5.14. Resultados paciente 14.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	1,3206
20	1,2909
40	1,2975
80	1,2424
160	1,0720
320	0,7873
640	0,4718



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

Lesion Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (NIC I)

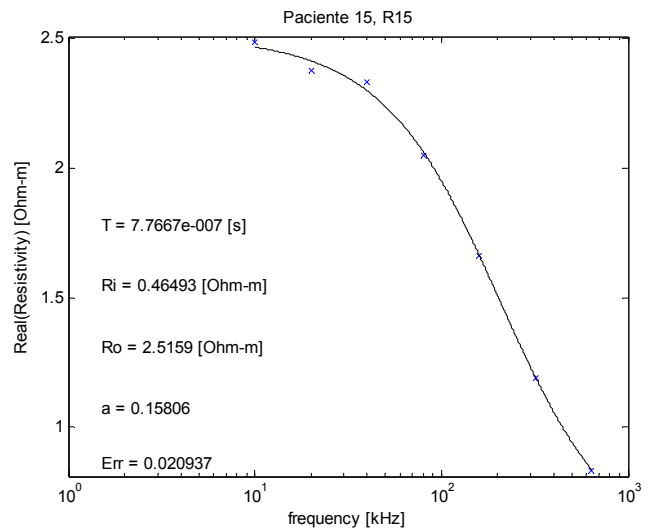
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea.

- PACIENTE 15.

Figura 5.15. Resultados paciente 15.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2,4836
20	2,3733
40	2,3304
80	2,0495
160	1,6616
320	1,1923
640	0,8347



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

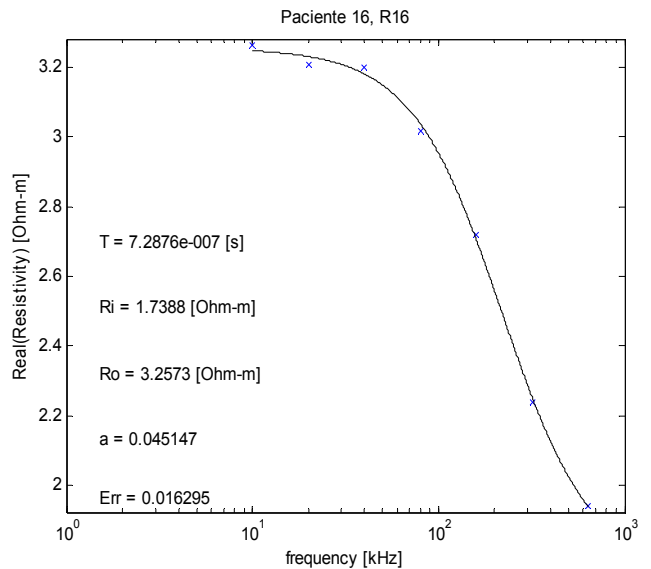
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea

- PACIENTE 16.

Figura 5.16. Resultados paciente 16.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3,262
20	3,2079
40	3,1999
80	3,0181
160	2,7195
320	2,2384
640	1,9406



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:
 ASCUS.

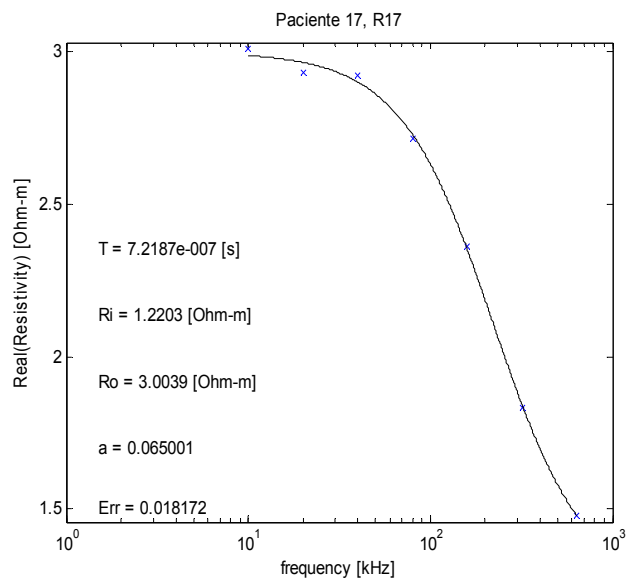
Aspecto del cuello:

- Normal. - Leucorrea.

- PACIENTE 17.

Figura 5.17. Resultados paciente 17.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.0093
20	2.9327
40	2.9215
80	2.7149
160	2.3605
320	1.8312
640	1.4795



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

Aspecto del cuello:

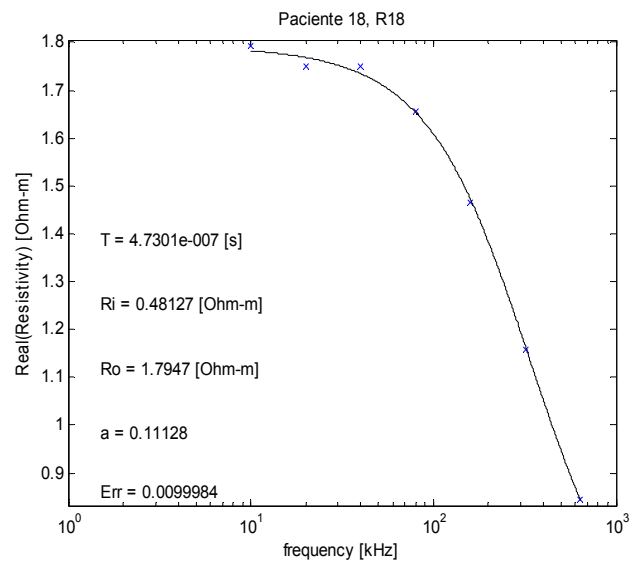
- Normal.

- Leucorrea

- PACIENTE 18.

Figura 5.18. Resultados paciente 18.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	1.7918
20	1.7512
40	1.7503
80	1.6569
160	1.4640
320	1.1590
640	0.8453



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

- Extendido Hipoestrogenico.

Aspecto del cuello:

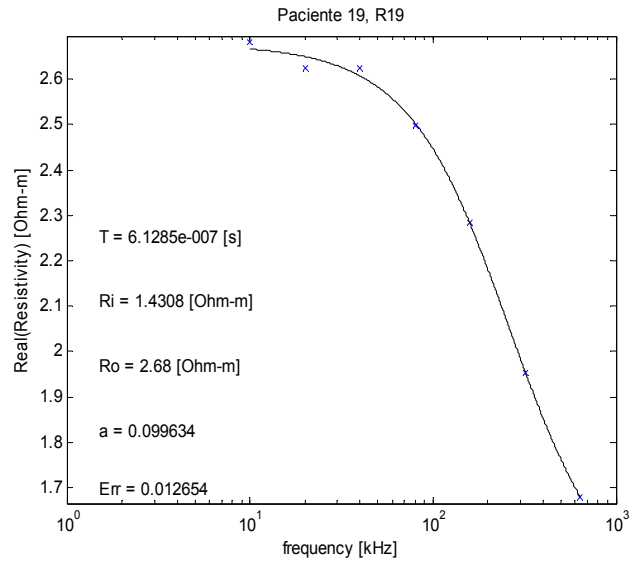
- Normal.

- Leucorrea

- PACIENTE 19.

Figura 5.19. Resultados paciente 19.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2.6805
20	2.6244
40	2.6227
80	2.4965
160	2.2831
320	1.9528
640	1.6803



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

ASCUS.

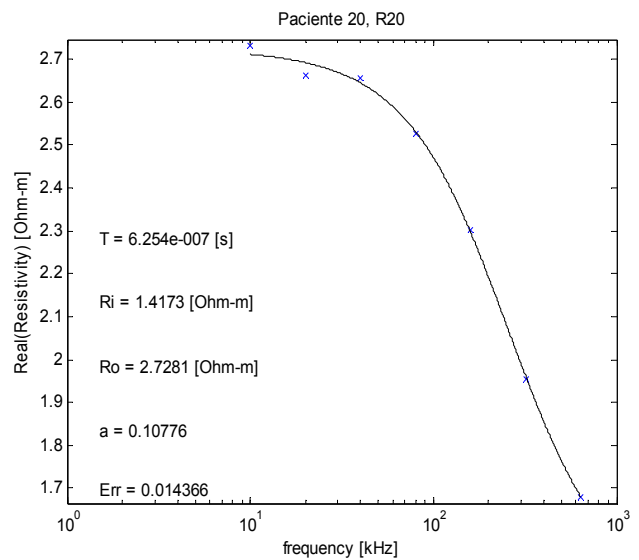
Aspecto del cuello:

- Normal. - Leucorrea.

- PACIENTE 20.

Figura 5.20. Resultados paciente 20.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	2.7316
20	2.6635
40	2.6566
80	2.5274
160	2.3012
320	1.9541
640	1.6799



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación moderada.

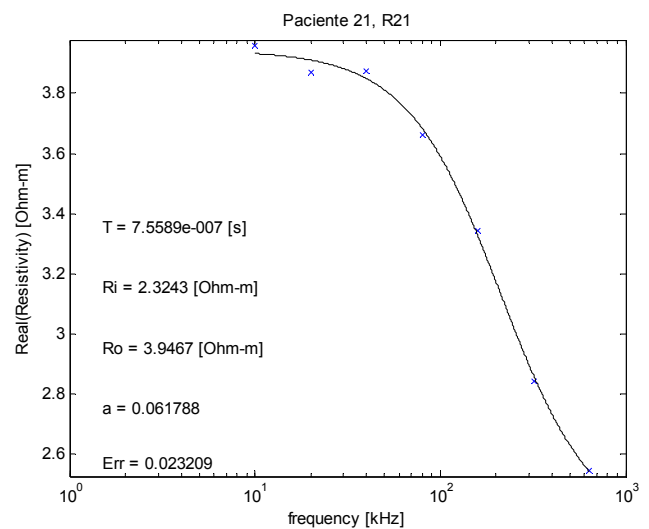
Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea

- PACIENTE 21.

Figura 5.21. Resultados paciente 21.

FRECUENCIA kHz	PARTE REAL DEL ESPECTRO DE IMPEDANCIA ELECTRICA Ohm.m
10	3.9580
20	3.8718
40	3.8730
80	3.6625
160	3.3422
320	2.8427
640	2.5452



Fuente: Autores del proyecto & David Miranda.

Resultado de citología cervico-uterina:

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.
- Inflamación marcada.
- Cambios reactivos.

Aspecto del cuello:

- Normal.
- Leucorrea

5.4.2. Análisis de resultados En el proceso de medición de impedancia eléctrica In-Vitro mediante el raspado de Papanicolaou, la cantidad de muestra se convierte en una limitante apreciable, debido a la necesidad de tener un área mayor a la sonda de medición. En [ALEMAN_05] se demostró que el área de incidencia de la sonda tetrapolar es aproximadamente igual a su área transversal, por lo tanto, si la muestra presenta un área menor que la de los electrodos, la medida realizada no corresponderá al valor de resistividad eléctrica del tejido, y el error introducido en la medición será muy alto. Por esta razón, el número de muestras que se pudieron procesar se vio limitado a las placas citológicas con un esparcido que tuviera un área superior a la de los electrodos.

Cabe anotar que la cantidad de muestra extraída de la paciente depende de las condiciones bajo las cuales se haga el raspado de Papanicolau, por lo cual, es una variable que no pudo ser controlada completamente. Además, por cada toma de datos se obtuvieron dos placas citológicas, una para el estudio clínico y la otra para la medición de espectro de impedancia eléctrica. Por esta razón, en el proceso de medición es aconsejable que el extendido de la muestra citológica sea situada en el portaobjetos por la persona a cargo de la medición y no por la enfermera encargada de realizar la citología, ya que en general, el esparcido que se acostumbra a hacer en las entidades de salud, para el estudio citopatológico, puede no facilitar la medición de impedancia eléctrica.

Otro aspecto que es necesario tener presente en la toma de datos es el lavado y secado de la sonda después de cada medición. Esto constituye un factor determinante en el resultado de la misma, ya que, se pueden agregar agentes externos que alteran la impedancia de la muestra. Por ejemplo, si el electrodo no es lavado correctamente antes de realizar una nueva medición y una pequeña cantidad de electrolitos (tales como: Na^+ , Cl^- , K^+ , entre otros) quedan depositados en la sonda, al hacer una nueva medición, estos electrolitos serán

transferidos a la nueva muestra, haciendo que la resistividad eléctrica de la misma disminuya (debido a que aumenta su concentración de electrolitos).

Otros factores como la aparición de moco cervical (el cual cambia su constitución físico-química durante el ciclo menstrual de la mujer), burbujas, sangre u otras sustancias, también pueden alterar el valor de la resistividad del tejido, conduciendo a una medida errónea. Algunos estudios, como el de [Walker_01], muestran cómo el grosor de la capa de moco cambia los valores del espectro de impedancia eléctrica, y aspectos como la inflamación y el sangrado contribuyen a la alteración del valor de la conductividad eléctrica del tejido.

En cuanto al posicionamiento de la sonda de medición, se debe garantizar la estabilidad de la sonda, es decir, ésta debe permanecer perpendicular a la placa citológica. A pesar que se implementó un soporte que fija la sonda de medición y la mantiene en la misma posición durante las mediciones, esta posición debe ser graduada, al iniciar la toma de datos, de tal manera que se ubique perpendicular a la placa citológica. La razón de esto radica en la característica del soporte de permitir remover la sonda para hacer su limpieza entre mediciones. Esta característica deja la posibilidad de una pequeña inclinación en el momento de colocar nuevamente la sonda en el soporte. Además, al ubicar la sonda de medición sobre la muestra de tejido, la distancia entre la superficie de la muestra y el portaobjetos donde ésta se encuentra situada pueden afectar la toma de datos, ya que, entre más cercana se encuentre la sonda al portaobjetos existe un aumento en el valor de impedancia. Esto se puede atribuir a: primero, la división del tejido esparcido en la placa lo cual dificultando el paso de corriente en la misma, o segundo, al cambio en la superficie de contacto entre los electrodos y la muestra. La mejor posición es garantizar que la sonda sólo toque la muestra del tejido extendido sin penetrarla ni ejercer presión sobre la misma.

En cuanto al valor numérico del espectro de impedancia eléctrica, debe notarse que la resistividad a bajas frecuencias, R_0 , toma en promedio valores inferiores a $3.94\Omega\text{-m}$, para pacientes con citología normal. Este valor es mucho menor al reportado por [BROWN etal_00] , para medidas In-Vivo.

Esta disminución en el valor de la resistividad DC se debe a que el tejido epitelial estratificado de cuello uterino sano In-Vivo presenta un conjunto de células muertas, en su capa superficial, las cuales forman una capa apretada que dificulta el paso de la corriente eléctrica, por lo tanto la resistividad del tejido será relativamente alta. Por otro lado, cuando el tejido de cuello uterino es obtenido por frotis de Papanicolau, las diferentes capas del tejido epitelial del cuello uterino quedan esparcidas por toda la placa citológica, y con éste los electrolitos que se encuentran en las capas extracelulares del tejido. Es la presencia de los electrolitos de las capas extracelulares del tejido los responsables de la disminución de la resistividad eléctrica, en comparación con las mediciones In-Vivo. Sin embargo, se esperaría que para tejido displásico se encuentren cambios en las características eléctricas del tejido, debido a que en éstos las concentraciones de electrolitos cambian drásticamente

6. CONCLUSIONES Y OBSERVACIONES.

- ✓ Se diseñó un sistema portátil capaz de medir la parte real de la impedancia eléctrica controlado por PC junto con su software de control, el cual permite hacer mediciones en un rango de frecuencias de 1kHz a 1MHz e impedancias entre $6\text{m}\Omega\text{-m}$ y $25\Omega\text{ohm-m}$ con una resolución de $6\text{m}\Omega\text{-m}$.
- ✓ El sistema hace un barrido para frecuencias específicas (10kHz, 20kHz, 40kHz, 80kHz, 160kHz, 320kHz, 640kHz), pero a través del software, se pueden reconfigurar el número de frecuencias para fines de estudios posteriores.
- ✓ Se implementó una fuente de corriente Howland mejorada, que genera $40\mu\text{A}$ con base en diseño desarrollado en [CUBIDES & MIELES_06], además se realizaron pruebas que demuestran la invariabilidad de la amplitud de la corriente aplicada para diferentes condiciones de carga en el rango de frecuencias de operación.
- ✓ Se implementó un sistema de detección sensitiva de fase que permite obtener un valor de voltaje DC proporcional a la parte real del espectro de impedancia eléctrica, que ofrece respuesta en tiempo real, robustez ante el ruido y buena sensibilidad ante los cambios de fase entre la tensión amplificada y la corriente aplicada al tejido.
- ✓ Se implementaron dos tarjetas de circuito impreso, en tecnologías *Through Hole* (THT) y de montaje superficial (SMT), siguiendo las recomendaciones del estándar IPC2221 y aquellas hechas por los fabricantes de los dispositivos empleados.
- ✓ Se desarrolló una interfaz amigable en la plataforma *Labview 7.1* la cual hace la configuración automática del equipo para cada una de las frecuencias a las cuales se van a tomar las medidas, y ofrece la posibilidad de visualizar la parte

real del espectro de impedancia eléctrica y de generar reportes con los datos de la paciente y los valores de resistividad medidos.

- ✓ Mediante la automatización del equipo se logró reducir de forma significativa el tiempo, en la toma de datos, el cual es de 3.5s. Este tiempo de medición era una limitante en la primera fase de la investigación [ROBLES & CHAVEZ_05], debido a que el tejido pierde sus características entre más tiempo se emplee en la medición. ver ítem 5.3.
- ✓ El material empleado para el diseño de los electrodos de la sonda de medición (oro de 18 kilates), ofrece mejor desempeño que el cobre usado en [ROBLES & CHAVEZ_05], debido a que este último es un metal que al colocarlo en contacto con los electrolitos del tejido se degrada debido a los proceso de oxido-reducción en la interfaz electrodo electrolito.
- ✓ Al momento de realizar la calibración es importante tener en cuenta el rango de medición del equipo diseñado, para así, utilizar soluciones salinas con diferentes valores de conductividad que se distribuyan dentro de este rango. Esto con el fin de obtener polinomios de calibración con un mejor ajuste
- ✓ Se obtuvo una base de datos con la parte real del espectro de de impedancia eléctrica in-Vitro, los resultados del estudio citohistopatologicos y el ajuste de los valores de impedancia al modelo Cole-Cole, que puedan ser utilizados como soporte en estudios posteriores para la validación de técnicas diagnosticas
- ✓ En el proceso de medición de impedancia eléctrica In-Vitro mediante el raspado de Papanicolaou, la cantidad de muestra se convierte en una limitante apreciable, debido a la necesidad de tener un área mayor a la sonda de medición. (ver ítem 5.4.2). Por esta razón, el número de muestras que se pudieron procesar se vio limitado a las placas citológicas con un esparcido que tuviera un área superior a la de los electrodos.

- ✓ Factores como la aparición de moco cervical (el cual cambia su constitución físico-química durante el ciclo menstrual de la mujer), burbujas, sangre u otras sustancias, pueden alterar el valor de la resistividad del tejido, conduciendo a una medida errónea.
- ✓ El lavado y secado de la sonda es necesario después de cada medición. Esto constituye un factor determinante en el resultado de la misma, ya que, se pueden agregar agentes externos que alteran la impedancia de la muestra.
- ✓ En cuanto al posicionamiento de la sonda de medición, se debe garantizar la estabilidad de la sonda, es decir, ésta debe permanecer perpendicular a la placa citológica. A pesar que se implementó un soporte que fija la sonda de medición y la mantiene en la misma posición durante las mediciones, esta posición debe ser graduada, al iniciar la toma de datos, de tal manera que se ubique perpendicular a la placa citológica.
- ✓ Al ubicar la sonda de medición sobre la muestra de tejido, la distancia entre la superficie de la muestra y el portaobjetos donde ésta se encuentra situada pueden afectar la toma de datos, ya que, entre más cercana se encuentre la sonda al portaobjetos existe un aumento en el valor de impedancia.
- ✓ En lo referente al valor del espectro de impedancia eléctrica, debe notarse que la resistividad a bajas frecuencias, R_0 , toma en promedio valores inferiores a $3.94\Omega\cdot m$, para pacientes con citología normal.
- ✓ Con el trabajo realizado se da continuidad al proyecto de [ROBLES & CHAVEZ_05], y el bioimpedanciometro diseñado puede ser empleado para la continuación de los estudios de detección de cáncer de cuello uterino.

7. RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS.

A partir del presente trabajo se pudieron apreciar algunos factores que sirven de soporte a trabajos futuros y enriquecen la investigación macro de la cual forma parte este proyecto, los cuales se enumeran a continuación:

- ✓ Al momento de la toma de datos en muestras de tejido de cuello cervicouterino por el método de papanicolau para hacer mediciones in-vitro se recomienda que la muestra sea abundante de tal forma que el área de la muestra esparcida sea mayor al área de la sonda.
- ✓ Hacer un estudio de caracterización de comportamiento en amplitud y fase de fuentes de corriente empleando sondas de medición y medios líquidos (soluciones salinas).
- ✓ Diseñar y caracterizar sondas de medición en diferentes configuraciones y materiales con el fin estudiar los efectos que esta pueda tener sobre los resultados.
- ✓ Estudiar nuevas topologías de fuentes de corriente y amplificadores de señales diferenciales que permitan reducir el error de fase introducido por el equipo que afecta el valor de las componentes del espectro de impedancia eléctrica.
- ✓ Dada la importancia que tienen los valores de la parte real de la impedancia eléctrica al momento de dar un diagnostico se recomienda que los valores de la conductividad para la calibración de la sonda se obtengan de patrones certificados, esto con el fin disminuir los errores en la obtención de las funciones de calibración.
- ✓ Diseñar soportes que ofrezcan mayor estabilidad y precisión a la sonda, ya que puede ser un factor importante para obtener resultados adecuados.

- ✓ Estimar el efecto de la interfaz electrodo-electrolito, al momento de realizar la calibración con soluciones salinas, y determinar su impacto en los resultados en la medición de impedancia eléctrica en tejidos biológicos.
- ✓ Dadas las limitaciones que se presentan en el lavado y secado de la sonda para cada una de las mediciones se recomienda construir sondas desechables con el fin de reducir el tiempo y mejorar la calidad de medición.
- ✓ Realizar un estudio de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino teniendo en cuenta los ciclos reproductivos de la mujer, debido a que el aspecto del moco cervical en cada una de estas etapas varia (espeso y viscoso, o, fluido y cristalino), lo cual incide en los resultados.
- ✓ Evaluar la aplicabilidad de nuevos circuitos integrados para medir el espectro de impedancia eléctrica como el AD5933 y AD5934.
- ✓ Debido al mejoramiento en el tiempo de toma de datos, se puede llegar a prescindir del uso de la caja hermética usada en la conservación de la muestra.

REFERENCIAS

[ACKMANN & SEITZ _84] ACKMANN J, SEITZ M “*Methods of complex impedance measurements in biologic tissue*”. *Critical Review in Biomedical Engineering*, Vol. 11, 1984. pp 281-311.

[ALEMÁN & PÁEZ _05] ALEMÁN B, PÁEZ B. Modelado y simulación de propiedades eléctricas de tejido epitelial estratificado sano. Trabajo de grado para optar el título de Ing. Electrónico. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bioingeniería. Bucaramanga, 2005.

[ARROSSI & SANKARANARAYANAN _03] ARROSSI S, SANKARANARAYANAN R, MAXWELL D. “*Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America*”. *Salud pública de México*, Vol. 45, Suplemento 3 de 2003. pp S306-S314.

[BEETNER etal_03] BEETNER D, KAPOOR S, MANJUNATH S, ZHOU X, STOECKER W. “*Differentiation Among Basal Cell Carcinoma, Benign Lesions, and Normal Skin Using Electric Impedance*”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 50, No 8, Agosto de 2003. pp 1020-1025.

[BROWN etal _98] BROWN B, TIDY J, BOSTON K, DBLACKETT A, SHARP F. “*Tetrapolar measurement of cervical tissue structure using impedance spectroscopy*”. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vol 20 No 6. 1998, 2886-2889.

[BROWN etal_00] BROWN H.B, TIDY J.A, BOSTON K, BLACKETT A.D, SMALLWOOD R.H, SHARP F. “*Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia*”. *The lancet*. Vol 355. Marzo de 2000.

[COLE & COLE_41] COLE K, COLE R. “*Dispersion and Absorption in Dielectrics*”. *Journal of Chemical Physics*. Vol. 9. pp 341-351. Abril de 1941.

[CUBIDES & MIELES_06] [CUBIDES & MIELES_06] CUBIDES A, MIELES F. Diseño de una fuente de corriente senoidal y de pulsos bifásicos para medición de espectro de impedancia eléctrica en tejido humano. Trabajo de grado para optar el título de Ing. Electrónico. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bioingeniería. Bucaramanga, 2006.

[CUELLO_96] CUELLO C. “*Curso de Patología del Tracto Genital Inferior*”. Informe citológico y patológico de lesiones intraepiteliales cérvico-uterinos

Clasificación actual. Curso de Patología del Tracto Genital Inferior. H.U.V: 1996, p16-17

[CUSICK & HOLDER_94] Cusick, G., Holder, D.s. *A system for impedance imaging epilepsy in ambulatory human subjects*. Innov. Tech. Boil.med. 15 (No Special 1), 33-39, 1994).

[DUA etal_04] [DUA_04] DUA R, BEETNER D, STOECKER W, WUNSCH D. "Detection of Basal Cell Carcinoma Using Electrical Impedance and Neural Networks". *IEEE*. Vol. 51, No 1, Febrero de 2004. pp 66-71.

[ECHEVERRI_00] ECHEVERRI, Jorge. "Bases teóricas para el desarrollo de un programa de detección precoz de cáncer de cérvix en el departamento de Santander". Trabajo inédito. Bucaramanga, 2000. Universidad Industrial de Santander. Departamento de patología. Facultad de Salud.

[FEYMAN_99] FEYMAN R, LEIGHTON R, SANDS M. Electromagnetismo y materia. Volumen II. Pearson Educación. Octubre de 1999.

[GABRIEL1 etal_96] GABRIEL C, GABRIEL S, CORTHOUT E. "The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey". *UK: Phys. Med. Biol.* Vol 41, pp 2231-3349, 1996.

[GABRIEL2 etal_96] GABRIEL S, LAU R, GABRIEL C. "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10Hz to 20GHz". *UK: Phys. Med. Biol.* Vol 41, pp 2251-2269, 1996.

[GABRIEL3 etal_96] GABRIEL S, LAU R, GABRIEL C. "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues". *UK: Phys. Med. Biol.* Vol 41. pp 2271-2293, 1996.

[HAYT_97] HAYT W. Teoría electromagnética. McGraw-Hill. Quinta Edición. Abril de 1997.

[IVORRA_05] IVORRA A. "Contributions to the measurement of electrical impedance for living tissue ischemia injury monitoring". Universidad Politécnica de Cataluña. Departamento de ingeniería electrónica. Barcelona. Febrero, 2005.

[JONES_95] JONES H.W. "El sistema de Bethesda de 1988 para el reporte de la citología diagnóstica de cervix y vagina". *Human Patology*, 1990: 21 N.7. (1995) *Impact of the Bethesda System.Cancer Supplement*. : 76, N.10.

[JONES etal_03] JONES D, SMALLWOOD R, HORSE D, BROWN B, WALKER D. "Modelling of epithelial tissue impedance measured using three designs of probe" *Physiol.Meas.* Vol. 24, 2003.

[KESTER & BRYANT_99] KESTER W, BRYANT J. “*Practical Design Techniques for Sensor Signal Conditioning*”. Chapter 3. *Amplifiers for signal conditioning*. Analog Devices. 1999.

[KUN & PEURA_94] KUN S, PEURA R. “*Tissue ischemia detection using impedance spectroscopy*”. IEEE. 1994. pp 868- 869.

[KURMAN_91] KURMAN RJ. y Col. (1991) Del Pap al Bethesda. “Las explicaciones para una nueva clasificación de citología cervical”. Obst. y Ginecología; 77:779-780.

[LUNA etal_95] LUNA, J., G., CARRASCAL, E., CUELLO, C. Et al. “Curso de Patología del Tracto Genital Inferior”. Hospital Universitario del Valle. 1995. Pag. 15 - 28.

[MIRANDA_05] MIRANDA, David. “Detección precoz de cáncer de cuello uterino basada en espectro de impedancia eléctrica”. Trabajo de grado para Maestría en Ingeniería Electrónica. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bucaramanga, 2005.

[NEBUYA etal_99] NEBUYA S, BROWN B.H, SMALLWOOD R.H, MILNES P, WATERWORTH A.R, NOSHIRO M. “*Measurement of high frequency electrical transfer impedances from biological tissues*”. *Electronics Letters*. Vol. 35 No 23. Noviembre de 1999.

[OGATA_98] OGATA KATSUHICO. “Ingeniería de Control Moderna, tercera edición, editorial Pearson Prentice Hall, México 1998.

[ORDOÑES_04] ORDOÑES G. Diapositivas curso de mediciones eléctricas, segundo periodo de 2004, Universidad Industrial de Santander, Escuela de Ingenierías Eléctrica Electrónica y de Telecomunicaciones. 2004

[PATARROYO etal_05] URQUIZA M, GUEVARA T, ESPEJO F, BRAVO M, RIVERA Z, PATARROYO M. “*Two L1-peptides are excellent tools for serological detection of HPV-associated cervical carcinoma lesions*” *Broche ical and Biophysical Research Communication* 332, 2005. pp. 224-232.

[PALLÁS & WEBSTER_93] PALLÁS R, WEBSTER J. “*AC Instrumentation Amplifier for Bioimpedance Measurements*”. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 40 No 8, Agosto de 1993.

[PONTEN etal_95] PONTÉN, J., ADAMI, H. O., BERGSTRÖM, R., et al “*Strategies for global control of cervical cancer*”. *Int. J. Cáncer*. (1995) 60, 1-26.

[ROBLES & CHAVEZ_05] ROBLES, Andrea y CHÁVEZ, Felipe. “Medición de impedancia eléctrica en tejido cervicouterino In-Vitro”. Trabajo de grado (Ing. Electrónico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bioingeniería. Bucaramanga, 2005.

[RIGAUD & MORUCCI _96] RIGAUD BERNARD, MORUCCI JEAN-PIER. *"Bioelectrical Impedance Techniques in Medicine, Part III. Impedance Imaging, First Section General Concept and Hardware"*. Nashville: Editorial Advisory Board, *Critical Review in Biomedical Engineering* Vol. 24 Issues 4-6 1996. p.536-554.

[SCHWAN_57] SCHWAN H. *"Electrical properties of tissues and cell suspensions"* in: *Advances in Biological and Medical Physics. Vol 5, Editors: J.H Lawrence and C.A Tobias. Academic Press: New York, 1957. pp. 147-209.*

[SCHWAN_94] SCHWAN H.P. *"Electrical properties of tissues and cell suspensions: Mechanism and models"*. IEEE. 1994.

[SEDRA _01] SEDRA A. S., SMITH K. C. . *"Circuitos Microelectronicos"* cuarta edicion, editorial: *Oxford University Press, Mexico* 2001.

[SMALLWOOD etal_02] SMALLWOOD R, KESHTKAR A, WILKINSON B, LEE J, HAMDY F. *"Electrical Impedance Spectroscopy (EIS) in the Urinary Bladder: The Effect of Inflammation and Edema on Identification of Malignancy"*. IEEE, *Transactions on Medical Imaging*. Vol. 21 No 6, Junio de 2002. pp 708-709.

[SMITH] SMITH L SHEINGOLD D.H. . *"Noise and operational Amplifier circuits"* *Analog Devices Application note AN-358*. .

[TUMER etal_98] TUMER K, RAMANUJAM N, GHOSH J., RICHARDS R. *"Ensembles of Radial Basis Function Networks for Spectroscopic Detection of Cervical Precancer"*. IEEE *Bio. Med. Eng.* Vol 45 No 8. 1998.

[TSUNAMI etal_04] TSUNAMI D, McNAMES J, COLBERT A, PEARSON S, HAMMERSCHLAG R. *Variable Frequency Bioimpedance Instrumentation. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA, USA. Septiembre de 2004. pp 2386-2389.*

[WALKER etal_00] WALKER D.C, BROWN B.H, HOSE D.R, SMALLWOOD R.H. *"Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue"*. *Electronics Letters*. Vol. 36, No 19. Department of Medical Physics and Clinical Engineering. University of Sheffield. Septiembre de 2000.

[WALKER_01] DAWN CAROL WALKER, *Modeling the Electrical Properties of Cervical Epithelium. UK October 2001 Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy, University of Sheffield, Department of Medical Physics and Clinical Engineering.*

[WALKER etal_02] WALKER D.C, BROWN B.H, HOSE D.R, SMALLWOOD R.H, JONES D.M. *"Modelled current distribution in cervical squamous tissue"*.

Electronics Letters. Vol. 23, pp 159-168. Department of Medical Physics and Clinical Engineering. University of Sheffield. Enero de 2002.

[WATERWORTH etal_00] WATERWORTH A, MILNES P, SMALLWOOD R, BROWN B. *“Cole equation modelling to measurements made using an impulse driven transfer impedance system”*. UK: *Physiol. Meas.* Vol 21. pp 137-144, 2000.

[WILKINSON etal_02] WILKINSON B, SMALLWOOD R, KESHTAR A, LEE J, HAMDY F. *“Electrical impedance spectroscopy and the diagnosis of bladder pathology: A pilot study”*. American Urological Association, Inc: USA. Vol. 168. Octubre de 2002. pp 1563-1567.

[XIANG etal_01] XIANG J, JONES N, CHENG D, SCHLINDWEIN F. *“Direct inversion of the apparent complex-resistivity spectrum”*. *Geophysics*, Vol. 66, No 5. pp 1399-1404. Septiembre-Octubre de 2001.

[XIANG etal_03] XIANG J, CHENG D, SCHLINDWEIN F, JONES N. *“On the adequacy of identified Cole-Cole models”*. *Computers & Geosciences*. Vol 29. pp 647-654, 2003.

ANEXOS

ANEXO A. DISEÑO DE PCB.

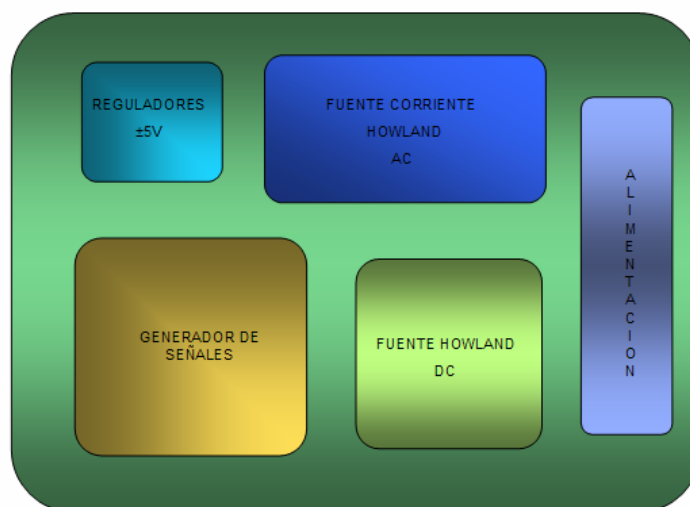
La implementación del prototipo final se realizó mediante dos tarjetas de circuito impreso, una de ellas destinada a la generación de las señales de corriente empleando tecnología *Through Hole (THT)*, mientras la otra agrupa los módulos de acondicionamiento de señal, amplificación y detección sincrónica, diseñada usando la tecnología de montaje superficial (*SMT*).

A.1 SEGREGACIÓN DEL PCB EN ÁREAS FUNCIONALES.

Mediante la segregación se busca separar un circuito complejo en unidades funcionales con el fin de reducir interferencias entre los elementos que componen el sistema

Para el diseño de la tarjeta que contiene la fuente de corriente se dividió el área de esta en bloques de tal forma que estos se ubicaran en orden consecutivo según los rangos de frecuencia a la que operan según lo recomendado por el estándar IPC2221.

Figura A.1. Bloques funcionales tarjeta fuente de corriente.



Fuente. Autores del proyecto.

La segunda tarjeta destinada al acondicionamiento de señal y detección sensitiva de fase se subdividió en áreas para alta y baja frecuencia, además el multiplexor analógico se ubico en la parte central de la tarjeta y la entrada de la señal de reloj necesaria para su funcionamiento por tratarse de una señal agresiva se ubico lo mas próximo a este con el fin de evitar interferencias sobre señales analógicas débiles.

Figura A.2. Bloques funcionales tarjeta acondicionamiento y detección síncrona.



Fuente. Autores del proyecto.

A.2 CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL DISEÑO DE PCB.

Para el diseño de las tarjetas de circuito impreso se tuvieron en cuenta las recomendaciones dadas por el estándar IPC 2221⁸ y las notas de aplicación de los fabricantes. Algunas de dichas recomendaciones se enumeran a continuación:

⁸ *Generic Standard on Printed Board Design IPC-2221. Institute for Interconnecting and Packaging Electronic Circuits, 2001.*

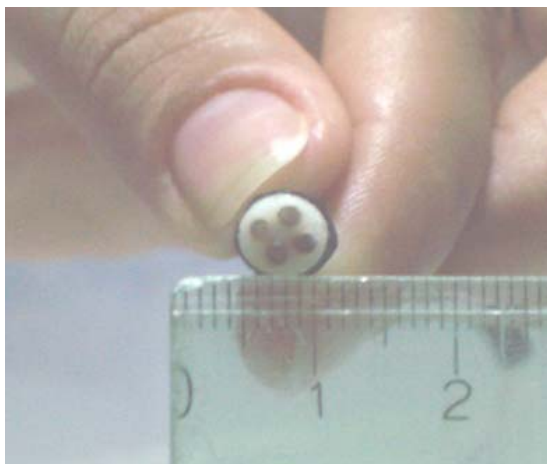
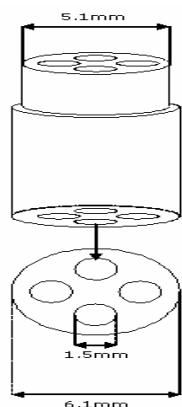
- Minimizar la longitud de las pistas de señal con el fin de reducir las inductancias parasitas y las caídas de de tensión en las mismas por efecto resistivo.
- Aumentar la separación entre pistas adyacentes paralelas con el fin de reducir efectos capacitivos entre pistas y efectos de acoples mutuos entre las mismas (mantener como mínimo una distancia de separación igual al ancho de las pistas).
- En el sistema de distribución de potencia implementado se uso una configuración radial donde las líneas de potencia emanan de un único punto hasta cada uno de los dispositivos y no regresan a punto de partida con el fin de que no se presenten lazos de corriente según lo recomienda el estándar IPC2221. Además estas líneas viajan paralelas y adyacentes con el fin de reducir la formación de anillos en los cuales se puedan inducir tensiones debido a interferencias externas.
- La conexión a tierra se hizo mediante planos de tierra ya que estos presentan una baja impedancia lo cual hace que se generen menores diferencias de potencial debido a las corrientes de retorno (BF, HF) en cada uno de los circuitos que conforman el sistema.
- Se usaron condensadores de desacople en los pines de alimentación de cada uno de los dispositivos según lo recomendado por el fabricante para cada uno de ellos.
- Las tarjetas se diseñaron usando tecnología multicapa ya que esta facilita el diseño, permite mayor nivel de integración reduciendo así el tamaño del dispositivo lo cual mejora las características de compatibilidad electromagnética de este.

- Para reducir la autoinducción de una pista conductora es aconsejable emplear ángulos de 45° en el erutado, con el propósito de disminuir la energía almacenada cuando ésta es recorrida por una corriente.
- Las pistas de alimentación tienen un ancho de 0.7 mm, ancho para el cual se pueden manejar corrientes de hasta 1A garantizando así la operación de las tarjetas [GARCIA_05].

ANEXO B. DISEÑO DE LA SONDA TETRAPOLAR.

La sonda de medición se observa en la figura B.1, los cuatro electrodos tienen un diámetro de 1.5mm construidos en oro (18 kilates) debido a que es un buen conductor de la electricidad, y presenta mejor desempeño que el cobre, que es un metal (empleado en [ROBLES & CHAVEZ_05]) fácilmente oxidable. Dos de estos electrodos se usan para la inyección de corriente al tejido y los otros dos restantes para la medición del voltaje correspondiente.

Figura B.1. Sonda de medición.

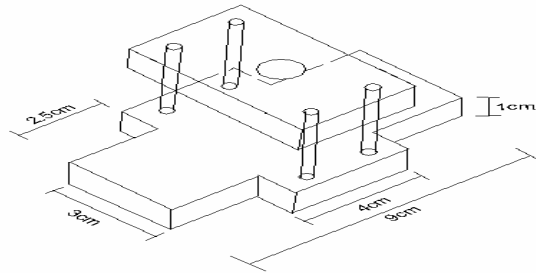


Fuente: Autores del proyecto.

B.1 DISEÑO DEL SOPORTE PARA LA MUESTRA.

El material utilizado para la construcción del soporte es el teflón el cual es un excelente aislante eléctrico, además de ser un material incombustible, no inflamable, antiadherente, resistente al calor y a la corrosión, no absorbe olores ni sabores, asimismo posee elevada tenacidad y flexibilidad.

Figura B.2. Soporte para la muestra.



Fuente: Autores del proyecto.

En la figura B.2 se muestran las dimensiones correspondientes del soporte, las cuales están pensadas teniendo en cuenta el tamaño del portaobjetos (donde se coloca realmente la muestra) de vidrio: 2.5cm*7.5cm, para que este tenga cabida en el soporte diseñado. Las cuatro varillas que sostienen el soporte son de cobre y el orificio observado en la base superior corresponde al espacio donde se introduce la sonda de medición (Ver figuras B.2 y B.3) y permite el contacto entre la muestra del tejido y los electrodos.

B.2 DISEÑO DE LA CAJA HERMÉTICA.

La caja hermética empleada es adaptada para los requerimientos del proyecto. Esta posee cuatro conectores, dos de ellos para la corriente y los dos restantes para el voltaje; los cables coaxiales de la sonda son acoplados a la caja mediante estos conectores. En la figura B.3 se expone la vista superior de la caja, donde se observa el soporte de la muestra y la sonda de medición. En la figura B.4 se expone la vista frontal de la caja, con su respectiva cubierta.

Figura B.3. Vista superior de la caja hermética.



Fuente: Autores del proyecto.

Figura B.4. Vista frontal de la caja hermética.



Fuente: Autores del proyecto.

Es de vital importancia que el tejido permanezca en un medio que le permita mantener sus características [ROBLES & CHAVEZ_05], tales como composición química, dimensión de la muestra, cantidad de agua, entre otras; este medio debe evitar en la mayor forma posible el contacto con el aire, esto se logra colocando la muestra en un medio aislado tal como una caja hermética, en donde se bloquea el contacto del tejido con componentes externos los cuales puedan alterarlo, y en consecuencia deshidratarlo.