



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

DISEÑO DE DISPOSITIVO PORTÁTIL PARA EL APOYO AL DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE MAMA

Esteban Amézquita Álvarez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Manizales, Caldas, Colombia
2021

DISEÑO DE DISPOSITIVO PORTÁTIL PARA EL APOYO AL DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE MAMA

Esteban Amézquita Alvarez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
MsC en Ciencias-Física

Director:
Belarmino Segura Giraldo

Grupo de Investigación:
Laboratorio Física del Plasma

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Manizales, Caldas, Colombia
2021

“Caelestis originis - Tu in ea et ego pro ea”

A mis padres Pablo y Marcia, a mi hermana Mariana, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí. Ha sido un orgullo y privilegio ser parte de este hogar.

“La verdadera maestría trasciende cualquier arte particular. Parte de la maestría de uno mismo, la habilidad, desarrollada a través de la autodisciplina, estar en calma, tranquilamente atento, y completamente en sintonía con uno mismo y lo que le rodea. Entonces, y solo entonces, una persona puede conocerse a sí mismo.” B. Lee.

Agradecimientos

Ofrezco mis más grandes agradecimientos a:

- La Universidad Nacional de Colombia sede Manizales.
- El Ministerio De Ciencia Tecnología E Innovación, por su aporte desde las convocatorias de proyectos de CTI en ciencias de la salud 850 y 874
- Instituto Caldense de Patología por sus grandes aportes en el desarrollo de esta tesis de maestría, a la doctora Diana Otalvaro y a la doctora Elizabeth Montoya.
- Los profesores y personal de la Universidad Nacional de Colombia sede Manizales de las diferentes áreas del conocimiento involucrados en este trabajo, en especial el docente Belarmino Segura Giraldo, por su dirección, apoyo y gestión durante todo el desarrollo de este proyecto.
- Los integrantes del Laboratorio de Física del Plasma que participaron de forma desinteresada en el desarrollo de esta tesis de maestría.
- Todos mis amigos, compañeros y colegas por acompañarme en este proceso académico.
- A toda mi familia, mis abuelos, mis tíos.

Resumen

Diseño de dispositivo portátil para el apoyo al diagnóstico de cáncer de mama.

La espectroscopía de impedancia eléctrica (EIS) es una técnica nueva y emergente que se ha venido desarrollando para el diagnóstico médico, y que se basa en la excitación de la muestra con una señal de corriente alterna en un barrido de frecuencias con el objetivo observar cambios de propiedades eléctrica, esta información se recolecta en espectros a los que se les hace análisis. La EIS es una prometedora técnica de obtención de imágenes no invasiva que no utiliza radiación ionizante, diferente de las mamografías convencionales.

El trabajo presentado en esta tesis comprende el desarrollo de un dispositivo portable para la medición de impedancia eléctrica en las mamas (IMBIOEL, Impedancia Bio-Eléctrica), basado en la metodología de despliegue de función de calidad (QFD en inglés), que permitió traducir los objetivos del proyecto en características técnicas a desarrollar con un orden de prioridad en función de cumplir el desarrollo de este proyecto.

La impedancia eléctrica se midió utilizando el analizador de impedancia AD5933 acoplado a un circuito automático de calibración y un circuito de multiplexión conectado a 32 electrodos dispuestos en un arreglo circular. IMBIOEL se conecta al microcontrolador Arduino UNO para manejar los componentes electrónicos y de envío de información al computador. Para el control se desarrolló una herramienta computacional Software de Impedancia Bio-Eléctrica (SIBE) con un módulo adicional de análisis estadístico, estos tienen la capacidad de ejecutar un algoritmo de calibración, las rutinas de medición, graficar los espectros, un análisis de componentes principales (PCA en inglés) y además cuenta con una interfaz gráfica amigable con el usuario. Se realizaron pruebas en circuito de impedancia conocidos para verificar su coherencia con la teoría.

Se realizó una prueba de funcionamiento a 17 de pacientes voluntarias de Manizales, Caldas, donde a cada una se les instruye del procedimiento, que es realizado por un médico. Solamente una de las voluntarias tenía patología en una de sus mamas, la cual fue identificada con IMBIOEL por medio del análisis de PCA que arrojó una gran diferencia con las pacientes no patológicas, lo cual es un indicador prometedor para nuevos desarrollos de dispositivos portables de espectroscopía de impedancia eléctrica.

Palabras clave: Espectroscopía de Impedancia Eléctrica, Cáncer de Mama, Portabilidad, AD5933, PCA, Auto calibración

Summary

Design of a portable device for breast cancer diagnosis support.

Electrical impedance spectroscopy (EIS) is a new and emerging technique that has been developed for medical diagnostics, based on the excitation of the sample with an alternating current signal in a frequency sweep in order to observe changes in electrical properties, this information is collected in spectra that are analyzed. EIS is a promising non-invasive imaging technique that does not use ionizing radiation, different from conventional mamamography scans.

The work presented in this thesis comprises the development of a portable device for the measurement of electrical impedance in the breast, based on the quality function deployment (QFD) methodology, which allowed the translation of the project objectives into technical characteristics to be developed in order of priority in order to meet the objectives of this project.

The electrical impedance of the samples was measured using the AD5933 impedance analyzer coupled to an automatic calibration circuit and a multiplexing circuit connected to 32 electrodes arranged in a circular array. The device is connected to Arduino UNO microcontroller in order to configure the electronic components and send information to the computer. To manage the device, a computational tool, Software Impedance Bio-Electrical Impedance (SIBE), it was developed with an additional statistical analysis module. It have the ability to run a calibration algorithm, measurement routines, plot the spetrum, a principal component analysis (PCA) and also has a user-friendly graphical interface. Tests were performed using known impedance circuits to verify their consistency with the theory.

A pilot test was performed on 17 volunteer patients from Manizales, Caldas. Where each one was instructed on the procedure, performed by a medical doctor. Only one of the volunteers had pathology, which was identified using the device by PCA analysis that showed a great difference with non-pathological patients, this is a promising scenario for new developments of portable electrical impedance spectroscopy devices.

Keywords: Electrical Impedance Spectroscopy, Breast Cancer, Portability, AD5933, PCA, Self-Calibration

CONTENIDO	
CAPÍTULO I - Introducción	12
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
CAPÍTULO II - Marco Teórico	17
2.1 Tejido Mamario	17
2.2 Cáncer de Mama	19
2.3 Medición de la impedancia	21
2.4 Impedancia en Tejidos Biológicos – Bioimpedancia	23
2.5 Bioimpedancia en el cáncer de mama	25
2.6 Modelos de Circuitos Equivalentes.	25
CAPÍTULO III - Metodología	27
3.1 Metodología QFD	27
3.2 Desarrollo de la Herramienta Computacional	28
3.3 Prueba De De Funcionamiento	31
CAPÍTULO IV – Resultados	32
4.1 Requerimientos Iniciales y Características Técnicas.	32
4.2 Implementación de IMBIOEL de medición de impedancia eléctrica.	35
4.2.1 Sistema Externo de Calibración	36
4.2.2 Multiplexión de la señal.	37
4.2.3 Malla de electrodos para mama.	38
4.2.4 Diagrama de Bloques del Dispositivo Desarrollado.	39
4.3 Herramienta Computacional	40
4.3.1 Modulo de control:	41
4.3.2 Módulo de Manejo de Datos:	41
4.3.3 Modulo de Interfaz gráfica SIBE:	42
4.3.3 Módulo de PCA de la Herramienta Computacional	43
4.4 Pruebas funcionales con IMBIOEL	43
4.4.1 Cargas Resistivas	43
4.5 Prueba De Funcionamiento	52
Análisis de Espectros	59
Discusión	63
Conclusiones	64
Publicaciones y Participaciones en Eventos	65
Trabajos Futuros	66
Bibliografía	67

CAPÍTULO I - Introducción

A nivel mundial se han desarrollado diferentes equipos con la capacidad de medir impedancia en tejido vivo. Los primeros equipos aplicados a la medición en el cuerpo humano fueron los desarrollados en la universidad de Sheffield con equipos de la referencia MARK III y IV. Sin embargo, para la mayoría de los estudios que se reportan en la literatura se utilizaron equipos de LCR, que son equipos que tienen la capacidad de medir inductancias, capacitancias y resistencias en sistemas electrónicos. La mayoría de estos equipos son dispositivos grandes, pesados y costosos, y no están desarrollados en su totalidad para medir impedancia de muestras biológicas. Actualmente se han venido desarrollado una serie de equipos que, si bien son equipos portables, su costo puede ser elevado, como el TS 2000 de la marca Transcan Medical, Ltd. de origen israelí que es distribuido por Siemens AG, en la actualidad estos equipos portables han tomado mucha popularidad, ya que permite aumentar la cobertura del diagnóstico de la enfermedad en estados tempranos tanto en zonas urbanas como rurales y así contribuir a la calidad de vida de las mujeres.

El cáncer de mama es un problema de salud pública que en las últimas décadas viene en aumento. Para el año 2020 Globocan reportaron 2'261.419, ocupa el cuarto puesto de cáncer con más mortalidad con una tasa del 6.9% [1]. En Colombia se presentaron 15.509 nuevos casos de cáncer, con 4.411 muertes registradas que indica un 28.4% de mortalidad, bastante más alto comparado con el porcentaje a nivel mundial [2].

En el mismo año el observatorio de la Dirección Territorial de Salud de Caldas reporta mortalidad por cáncer de mama se evidencia una tendencia incremental de 10.42 casos por 100.000 habitantes año en el 2020 a 17.88 casos por 100.000 habitantes en el año 2020. Que comparado con la ciudad de Manizales que reportó una mortalidad de 24.6 casos por 100.000 habitantes lo que la posiciona entro del 22% de los municipios en caldas con mayor mortalidad por cáncer de mama. [3]

En la mayoría de los casos el cáncer se puede curar si se detecta a tiempo por eso es muy importante la prevención en estos casos, por medio de la examinación propia del paciente, autoexamen de mama, o por medio de un examen clínico realizado por el médico. Estos exámenes suelen ser muy apreciativos y dependen del sujeto que hace la medida, tienen una sensibilidad de 57,14% y una capacidad de establecer sujetos sanos o especificidad del 97,11%

[4].

El médico generalmente recurre a utilizar la mamografía por rayos X, que brinda información morfológica de masas presentes en las mamas, pero esto resulta ser una limitación de precisión, ya que los carcinomas y las masas benignas pueden tener morfología muy similar, se estima que la mamografía tiene una sensibilidad de apenas 67.8-87% y una especificidad del 87-99%, esto se dificulta aún más con densidades mamarias más altas. Además, se mostró que para las edades con mayor incidencia de cáncer de mama son entre los 30-40 años, el porcentaje de sensibilidad y de especificidad es más bajo, esto implica procedimientos adicionales para determinar malignidad. Una vez se detecta una masa sospechosa se realiza la biopsia, donde se extrae una porción del tejido y por medio de exámenes microbiológicos se determina un diagnóstico acertado [5] [6].

En Colombia la resolución 412 de 2000, del Ministerio de Salud y Protección Social donde se estipulan actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida de obligatorio cumplimiento y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana de enfermedades de interés general, y de salud para mujeres entre los 50 y los 69 años de forma bianual. Esta norma se tecnifica mediante la Resolución 1442 de 2013 donde se establecen una serie de guías de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. A pesar de las leyes de salud pública y de la tamización recomendada, no se ha logrado una reducción en la tasa de mortalidad en el país de este tipo de cáncer por varias razones, dentro de las cuales se encuentra una participación poco recurrente de la ciudadanía en los procesos de tamización, el difícil acceso a procedimientos médicos [7] y la baja calidad en la mamografía que a nivel nacional se ha reportado una sensibilidad de hasta el 98% y una especificidad por debajo del 40%. [8]

En Caldas hay cerca de 28 centros radiológicos que prestan el servicio de mamografía, lo que indica que hay 6.53 centros por cada 10.000 mujeres con edades entre 50 y 69 años, apenas por encima de la media nacional de 5,6 [9]. La mayoría de estos centros se encuentran ubicados en la capital Manizales, que similar a como ocurre en el resto del país su acceso es lento y algo limitado, a pesar de esto, es una de las pocas ciudades en el país que lleva un registro completo sobre la mortalidad, tratamiento y control de cáncer de mama [10]. En estudios recientes sobre la calidad de los centros radiológicos de la ciudad, se encontró que el 75% de las imágenes radiológicas presentan defectos o artificios que imposibilitan una correcta lectura, rotulación

deficiente y baja concordancia en reporte BI-RADS (*Breast Imaging Report and Database System*) [10], [11]. De esto se puede decir que la tamización y el diagnóstico temprano puede mostrar muchos falsos positivos, que lleven a procedimientos innecesarios e incómodos para las pacientes como la biopsia y la mamografía.

Dentro de las GPC se recomienda para pacientes de alto riesgo de padecer cáncer o que clínicamente hayan sido diagnosticadas con cáncer, realizar procedimientos como la tomografía por resonancia magnética que permite observar tejido blando en el cuerpo, sin embargo, es una técnica bastante costosa y por similitudes con el tejido mamario y los carcinomas se pueden presentar diagnósticos errados. Otra técnica recomendada es la ultrasonografía de mama, la cual tiene un bajo costo a comparación de las mencionadas anteriormente, y se usa en conjunto con la mamografía para determinar masas quísticas, es recomendada para mujeres embarazadas con alta probabilidad de padecer la enfermedad, según las GPC estas técnicas se consideran como técnicas diagnóstico no de tamizado.[12]

Estas técnicas por lo general tienen un difícil acceso, lo costosos que pueden ser estos equipos y lo traumático que puede ser los procedimientos para las pacientes; se han venido desarrollando alternativas en la detección temprana de cáncer de mama, como por ejemplo el estudio de las propiedades eléctricas de los tumores, que fue realizado por primera vez por *Frick and Morse* en el año 1926 [13]. A partir de este estudio se han venido desarrollando un sin número de investigaciones como la de *J. Jossinet*, que analizó el comportamiento electrofisiológico de los tumores a lo largo de su crecimiento, y determinó que por diferencias mínimas en su impedancia se pueden caracterizar en diferentes tejidos. *Estrella Da Silva et. al* reportó que se logró una eficiencia en clasificación de tejidos del 96% con una discriminación de carcinoma del 86% sobre muestras exvivo [10], [11], [14]. Paralelamente se han desarrollado técnicas como la tomografía de impedancia eléctrica, muy conocida por su desarrollo en la Universidad de Sheffield con el profesor Brian H. Brown; que trabajó en el diagnóstico médico de enfermedades estomacales, los pulmonares, epilepsia e incluso cáncer de mama [15]. Nuevos estudios como los de *Z. Haeri et al* en 2010 permiten diferenciar el tejido afectado directamente en pacientes mediante la espectroscopia de impedancia, comparando ambas mamas en varias pacientes, con lo que se puede observar una diferencia en la resistividad general del mama [16].

En Colombia se han desarrollado algunos trabajos de medición de bioimpedancia en muestras animales por González, et al, 1997, Moncada et al., 2008 y Aristizábal W. et al, 2016

de este último estudio resalta que se puede diferenciar tejido benigno y maligno de neoplasias mamarias en caninos, y además realiza un estudio comparativo utilizando modelos de circuitos equivalentes. También hay estudios en humanos como los de Miranda et al. 2006, 2012, 2013, González et al., 2007, Muret E et al. 2015 y a nivel local Olarte G. et Al presentó el estudio titulado *Espectroscopia de impedancia eléctrica en cáncer invasivo del cuello uterino en mujeres de Caldas (Colombia), 2008-2009*, que permitió determinar algunas diferencias de los tejidos en la zona del cuello uterino [17]–[19].

Dado el crecimiento de casos de cáncer de mama a nivel mundial y nacional, y su difícil acceso en zonas alejadas de las principales ciudades, donde se encuentran los equipos de diagnóstico especializado. Se hace necesario ampliar la cobertura de diagnóstico temprano con técnicas alternativas, como espectroscopía de impedancia eléctrica, que permite por medio de un procedimiento sencillo y rápido brindar información de apoyo al médico; por lo anterior en este estudio se desarrolló un **dispositivo portable de espectroscopia de impedancia eléctrica (IMBIOEL, Impedancia Bio-Eléctrica)** como una solución de diagnóstico de cáncer de mama no invasiva, rápida y segura que con el procesamiento de la información espectral permita la diferenciación de tejidos de la mama normales y patológicos, por medio de análisis estadístico de los espectros recolectados. Esto se plantea como una posible herramienta de apoyo al diagnóstico de mama en tejido vivo.

Esta tesis de maestría se desarrolla en cuatro capítulos de la siguiente forma:

El **Capítulo I** ofrece una perspectiva general de las técnicas y factores que actualmente repercuten en un diagnóstico temprano de cáncer de mama, así como un contexto general de la espectroscopia de impedancia eléctrica como técnica alternativa.

El **Capítulo II** ofrece una perspectiva general del cáncer de mama, toda la teoría relacionada a la impedancia eléctrica y como implementarla en tejidos biológicos.

El **Capítulo III** muestra el desarrollo de la metodología QFD implementada en el desarrollo de este trabajo.

El **Capítulo IV** se observa el proceso de construcción de **IMBIOEL**, sus pruebas de funcionamiento y la prueba de funcionamiento aplicada a la mama

Objetivo General

Diseño de dispositivo portátil para el apoyo al diagnóstico de cáncer de mama.
Diseñar un dispositivo portátil para el apoyo al diagnóstico de cáncer de mama.

Objetivos Específicos

- Implementar un prototipo de dispositivo portátil para medir impedancia eléctrica.
- Diseñar una malla de electrodos para la adquisición de información de impedancia eléctrica de la mama.
- Desarrollar una herramienta computacional para el procesamiento de la información de impedancia obtenida.
- Realizar una prueba de funcionamiento con todos los elementos desarrollados.

CAPÍTULO II - Marco Teórico

En este apartado se presentan las propiedades del tejido de la mama y sus patologías, así como sus propiedades eléctricas. Se muestran conceptos relacionados a la impedancia eléctrica y EIE (Espectroscopía de Impedancia Eléctrica) con el fin de construir una base para desarrollar el dispositivo portable de impedancia bio-eléctrica IMBIOEL.

2.1 Tejido Mamario

La mama está ubicada entre la segunda y sexta costilla a nivel del tórax, teniendo como límite superior la clavícula y los dos primeros espacios intercostal, tiene el aspecto de una semiesfera, que descansa sobre su cara anterior y en el punto de mayor de proyección se encuentra el complejo areola-pezones. Esta forma fundamental tiene numerosas variedades influenciadas por diferentes factores como hereditarios, embarazos, etnia, lactancias anteriores o condiciones de vida específicas. [20]

La mama adulta está compuesta por tres estructuras básicas: la piel, la grasa subcutánea y el tejido mamario. La cara anterior o cutánea, fuertemente convexa, está en relación con la piel y en casi toda su extensión, esta cara se presenta lisa y uniforme, cubierta de fino vello. La areola es una región circular, de 10 a 40 mm de diámetro, situada en la parte más prominente de la mama. Se distingue por su coloración, que es más oscura, así mismo por la presencia en su superficie exterior de pequeñas prominencias. Estas elevaciones, que dan a la areola un aspecto rugoso, se hayan diseminadas de un modo irregular. La areola experimenta modificaciones importantes bajo la acción del embarazo, cambia de color, puede aparecer otra areola en el contorno, en su forma o incluso en su textura.[21], [22]

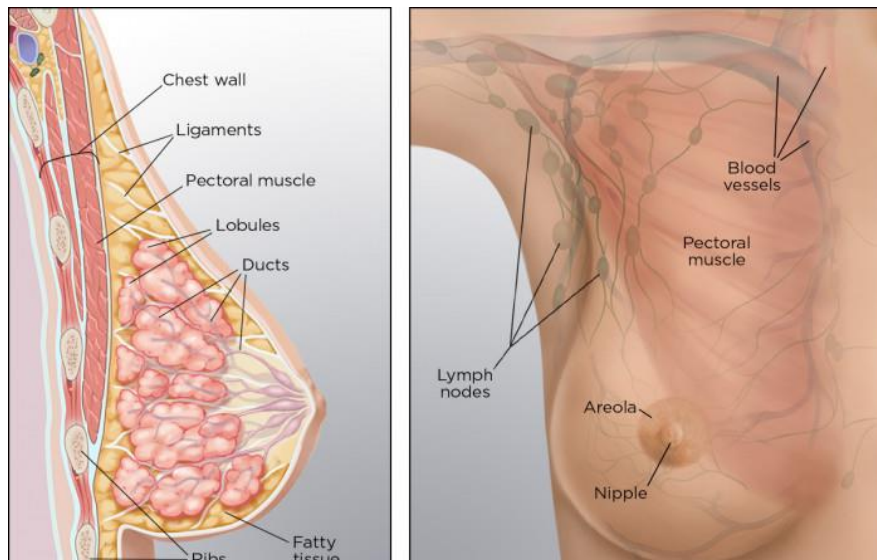


Figura 1. - Anatomía del Mama Femenino. [21]

El pezón se levanta como una gruesa papila en el centro de la areola. Se dirige oblicuamente de atrás hacia delante y, un poco, de dentro hacia fuera. Con aspecto de un cilindro o un cono, redondeado en su extremo libre. Exteriormente, el pezón es irregular, rugoso y, a veces, se presenta como agrietado, su aspecto se debe a una multitud de surcos y de papilas que se levantan en su superficie.

Inmediatamente debajo del pezón, existe un segmento dilatado del ducto principal conocido como conducto galactóforo. A partir de este punto, el ducto empieza a arborizarse en ramas segmentarias y finaliza en lóbulos terminales. Los ductos galactóforos tienen orificios que se originan en el pezón, cada ducto mayor se extiende hacia dentro de la mama y se ramifica en ductos menores que definen un territorio de drenaje. El volumen drenado por red ductal, se considera un lóbulo de la mama.

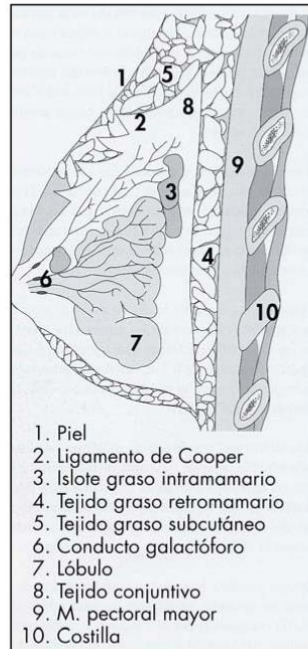


Figura 2. - Anatomía del Mama Femenino. [20]

El tejido celoadiposo subcutáneo se divide en la periferia de la glándula en dos hojas:

- La hoja anterior, muy gruesa en la periferia, es apenas aparente en la areola y ha desaparecido en el pezón. Esta capa está tabicada por tractos conjuntivos que penetran en la glándula. Estas hojas conjuntivas que se desprenden de la cara profunda de la dermis y se insertan en las eminencias glandulares llamadas crestas fibroglandulares, se denominan ligamentos de Cooper. Por esta capa anterior circulan los vasos y nervios de la glándula. [22]
- La hoja posterior o capa celuloadiposa retromamaria, se continúa por su parte superior con la fascia superficial unida a la aponeurosis del pectoral mayor y al borde anterior de la clavícula por un tejido celular denso llamado ligamento suspensorio. Esta capa descansa en la cara anterior del pectoral mayor y facilita los deslizamientos de la glándula sobre este músculo. [22]

2.2 Cáncer de Mama

El cáncer de mama es un incontrolable crecimiento de células mamarias que deriva en lo que se denomina tumor maligno presente en la mama. Normalmente, el cáncer comienza a producirse en las células de los lóbulos mamarios, que vienen siendo las glándulas productoras

de leche materna. Una forma menos común de este cáncer es cuando comienza en tejido graso y conectivo de la mama.

La composición de la mama consiste en una serie de tejidos diferentes donde predominan los tejidos grasos y los tejidos glandulares. Las principales glándulas mamarias son llamadas lóbulos que están compuestas de gránulos más pequeños llamados lobulillos, estos están conectados a los ductos de lactancia y a los pezones. Todo el tejido glandular está rodeado por tejido graso sin ningún tipo de tejido conectivo [16].

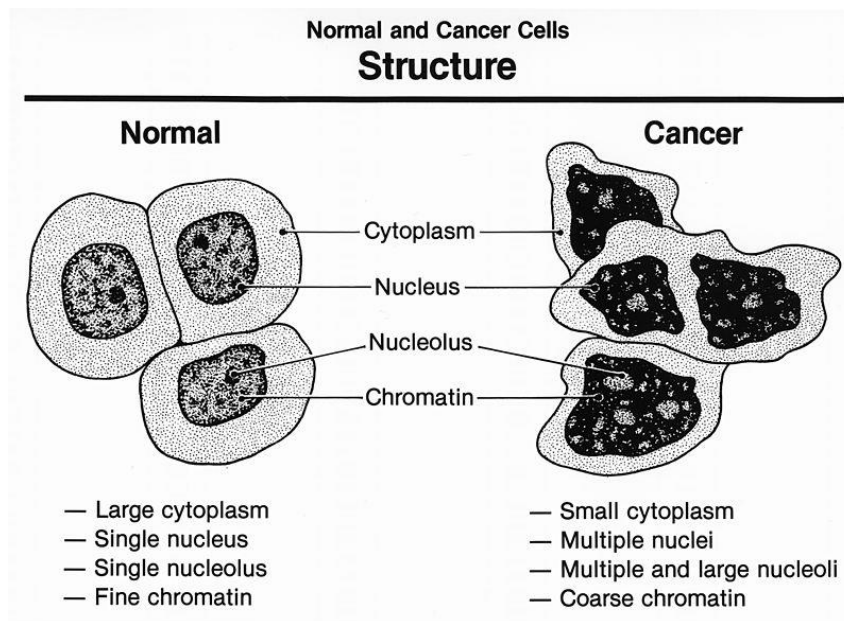


Figura 3. - Estructura de las células normales y cancerígenas [18].

Las características de la mama tales como las dimensiones, peso y la relación del tejido glandular y graso de la mama dependen del individuo. Incluso el tamaño y composición puede variar a lo largo del ciclo menstrual, el embarazo o la menopausia. Lo que se puede presentar inicialmente es un bulto muy pequeño en la mama o debajo de la axila que es apenas palpable. También, se puede manifestar como una irritación de la piel similar a la piel de naranja o también inflamación en la zona del pezón y la retracción de este. La inflamación de los ganglios linfáticos cercanos se puede también asociar al diagnóstico. A pesar de que estos son síntomas asociados al cáncer de mama, también pueden ser producidos por otras patologías, por eso siempre se recomienda los exámenes preventivos. [7], [8], [12], [23]

2.3 Medición de la impedancia

La cantidad de potencial eléctrico entre dos puntos determina la cantidad de energía necesaria para mover portadores de carga de un punto a otro. La corriente eléctrica es la cantidad de flujo eléctrico que pasa por un circuito, por otro lado, se encuentra la resistencia eléctrica como la oposición al paso de la corriente. La relación entre esta magnitud está dada por la ley de Ohm:

$$Z = \frac{V}{I} \quad \text{ec.1}$$

La ley de Ohm establece que la corriente continua que fluye a través de un conductor es directamente proporcional a la diferencia de potencial aplicada a sus extremos. Sin embargo, esta relación no puede aplicarse a todos los circuitos. La ley de Ohm solo es válida en circuitos con resistencia ideal, corriente continua y a temperatura constante. [24], [25]

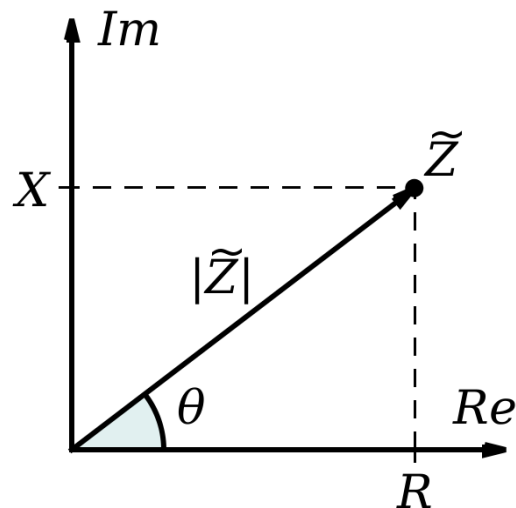


Figura 4. Representación de la impedancia eléctrica en el plano de los complejos.[12]

En el mundo real se presentan circuitos que exhiben un comportamiento más complicado que la resistencia ideal. Por tanto, no se toma en cuenta la idea de resistencia ideal y se utiliza un parámetro completamente nuevo. La resistencia eléctrica podría ser un término muy general y podría ser una variedad de resistencia que depende de la frecuencia del potencial aplicado

$$Z(\omega) = \frac{V(\omega)}{I(\omega)} = \frac{V_0 \cos \omega t}{I_0 \cos \omega t + \varphi} \quad \text{ec.2}$$

Si se amplía el análisis a los circuitos eléctricos variables en el tiempo o dependientes de la frecuencia de perturbación, circuitos de corriente alterna (AC); se pueden presentar comportamientos no reactivos que solamente presentan resistencia al paso de la corriente o comportamientos reactivos que sucederán de acuerdo con los cambios de la corriente, la

frecuencia debido a el almacenamiento de energía electromagnética, capacitancia o inductancia. Todos estos efectos serán visualizados en la impedancia eléctrica que recolecta todos estos factores reactivos y no reactivos de un material.

La impedancia eléctrica se representa como un número complejo, que contiene dos componentes, Resistencia (R) y reactancia(X); que representan fenómenos no-reactivo y reactivo respectivamente.

$$Z(\omega) = R + jX(\omega) \text{ ec.3}$$

También puede representarse fasorial mente como:

$$Z = \frac{V_0}{I_0} e^{j\varphi} = \frac{V_0}{I_0} \varphi + (j \sin \sin \varphi) \text{ ec.4}$$

La magnitud de la impedancia y la fase se pueden calcular según el plano de los números complejos.

$$|Z| = \sqrt{R^2 + X^2} = \sqrt{(Re\{Z\})^2 + (Im\{X\})^2} \quad \text{ec.5}$$

$$\angle Z = \arctan\left(\frac{X}{R}\right) \quad \text{ec.6}$$

Del valor de la impedancia absoluta de la impedancia en ec.5 y por propiedades trigonométricas el arco tangente en ec.6 se pueden despejar los valores real e imaginario de la impedancia individualmente.

$$Re\{Z\} = |Z|\cos(\angle Z)$$

$$Rg\{Z\} = |Z|\sin(\angle Z) = X \text{ (ecs.7)}$$

Por regla general se presentan 3 fenómenos eléctricos básicos cuando se estimula eléctricamente un material, que son resistivos que depende únicamente del material, e inductivo y capacitivo que dependen de la frecuencia [17].

Elementos resistivos.

$$Z_r = R$$

Elementos capacitivos

$$Z_c = -\frac{j}{\omega C}$$

Elementos inductivos

$$Z_L = i\omega L \quad \text{(ecs.8)}$$

2.4 Impedancia en Tejidos Biológicos – Bioimpedancia

La impedancia eléctrica medida en tejidos biológicos o seres vivos se llama bioimpedancia. En este caso el valor de la impedancia no es uniforme debido a las propiedades eléctricas intrínsecas y la forma en la que está construido. El tejido está constituido por la agrupación de una serie de células inmersas en un medio electrolítico que se puede denominar medio extracelular y de modo análogo se considera medio intracelular como el interior de la célula, ambos medios separados por la membrana celular encargada del control osmótico de la célula, por lo que hay entrada y salida de iones, por esto se sabe que ambos medios pueden contener información diferente que permite caracterizar el tejido.

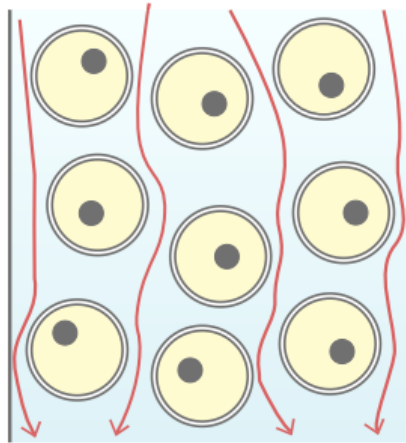


Figura 4. Impedancia a baja frecuencia. [13]

Las características eléctricas intrínsecas de los tejidos como la permitividad y la conductividad, adjunto a la región de dispersión beta permiten observar diferencias en tejidos con la composición de cada una de las partes del cuerpo humano, y los efectos a escala microscópica como efectos doble capa, interacción en medios intracelular y extracelular.[26].

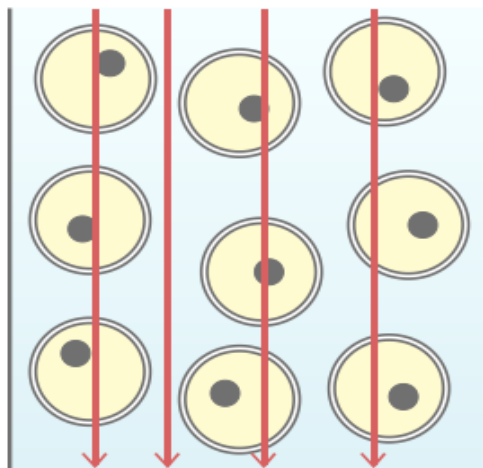


Figura 5. Impedancia altas frecuencias. [13]

Los tejidos biológicos son materiales dieléctricos que presentan una disminución de la permitividad y un aumento de la conductividad al aumentar la frecuencia. Según Foster y Schwann (1989), el aumento de la conductividad se puede interpretar como un aumento del porcentaje de volumen de la suspensión que es accesible a la corriente inyectada. Se pueden observar tres zonas de dispersión denotadas como α , β y γ .

Donde la zona de α está delimitada para frecuencias inferiores a 100 Hz, a estos valores de frecuencia baja, la conductividad del medio extracelular es más alto debido que la membrana celular está recubierta por iones no permite el paso al interior de la célula por lo que iones conductividad es mucho mayor que del medio intracelular. [27] Para esta zona la permitividad es la más alta debido a fenómenos de difusión iónica de los iones que envuelven la membrana celular. La segunda zona de dispersión β se mantiene en frecuencia de entre 100 Hz y 10 MHz, en esta zona la membrana no presenta una impedancia muy alta al paso de corriente, por lo que se puede modelar como una suspensión de proteínas no conductoras en un medio electrolítico. Esto quiere decir que se produce un corto circuito en la membrana celular llamada también relajación estructural. La tercera zona de dispersión es la γ para frecuencias superiores a los 100 MHz donde existe un incremento significativo en la conductividad debido a la existencia de efectos de polarización intersticial de Maxwell Wagner, pérdidas dieléctricas de moléculas polares y la relajación dieléctrica del agua, el valor de la permitividad disminuye. La dispersión de va a depender de cada tejido y de su constitución por eso se pueden utilizar esas propiedades como una forma de diferenciación entre tejidos [27].

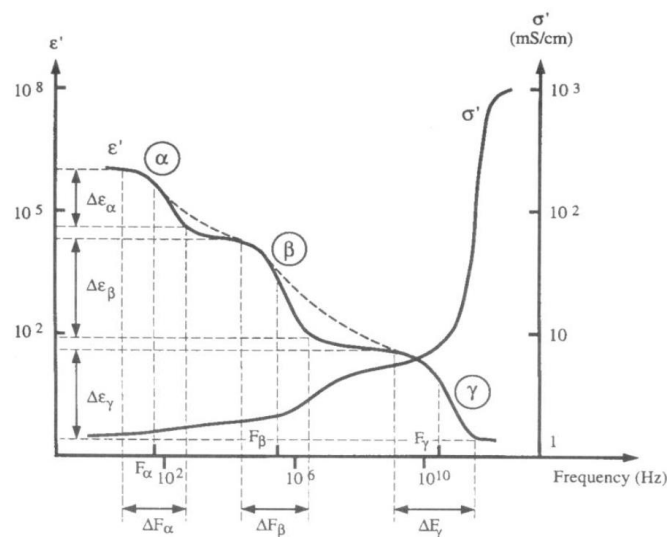


Figura 6. Diagrama de conductividad y permitividad de los tejidos biológicos en función de la frecuencia [26].

2.5 Bioimpedancia en el cáncer de mama

A nivel celular se puede relacionar la resistividad de bajas frecuencias en la zona de dispersión α (Hasta 100Hz, con la conducción electrolítica de los espacios extracelulares. En el tejido neoplásico las células presentan una mayor separación entre sí, por lo tanto, se esperaría que el valor de conductividad fuese menor para tejido neoplásico que para tejido normal.

La conductividad a frecuencias dentro de la zona β (100Hz – 10MHz) se puede asociar con la conducción eléctrica a través de las membranas celulares, está influenciada por los valores capacitivos asociados a las mismas y la composición de los tejidos. El cambio de las propiedades eléctricas de los tejidos malignos con respecto al tejido sano está atribuido a el incremento de iones al interior, alterando la permeabilidad de la membrana y cambiando la densidad y orientación de las células. [14], [16], [28]

2.6 Modelos de Circuitos Equivalentes.

Para la construcción de modelos predictivos de impedancia se utilizan todas las leyes electromagnéticas competentes y todo el estudio eléctrico y composicional de los materiales. Se parte de la reconstrucción del material, con la diferenciación de las estructuras del material, para el caso de un tejido biológico y a escala micro se pueden tomar las bicapas celulares lipídicas como capacitores, los electrolitos intracelulares y extracelulares como resistencias y las membranas semipermeables como fuentes del voltaje. También, se pueden considerar una escala macro para la construcción de un modelo, donde estructuras más grandes se pueden considerar como contribuciones resistivas, capacitivas o de fuentes de voltaje.

Uno de los modelos más utilizados para los tejidos es el modelo de Fricke [29], de forma simplificada se expresa como la resistencia extracelular R_e en paralelo con el compuesto dos veces la resistencia R_m y la capacitancia (C_m) de la membrana celular y la resistencia del líquido intracelular R_i .

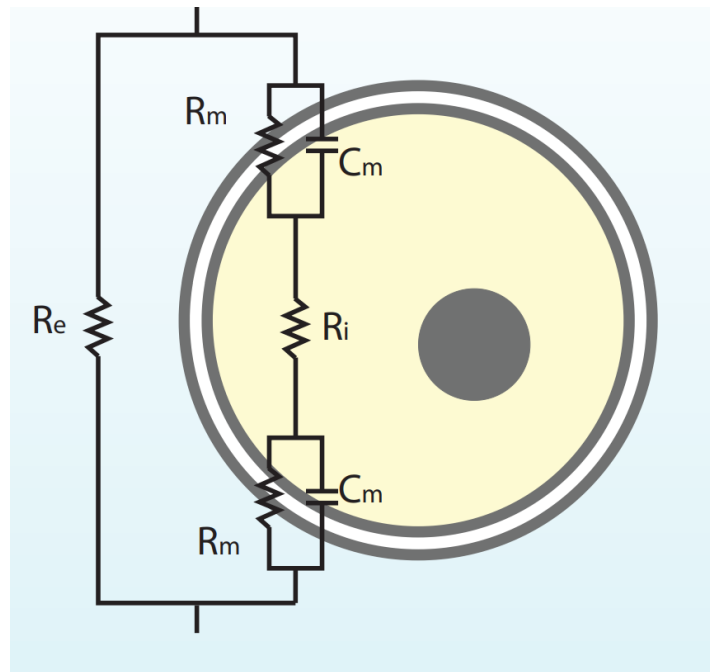


Figura 7. - Modelo básico de Fricke en representación de una célula.[30]

Este modelo representativo se puede simplificar teniendo en cuenta que la membrana celular presenta una resistividad muy baja comparada con la capacitancia de membrana. Por lo tanto, se puede simplificar un modelo de tres elementos de Debye [24] . Como:

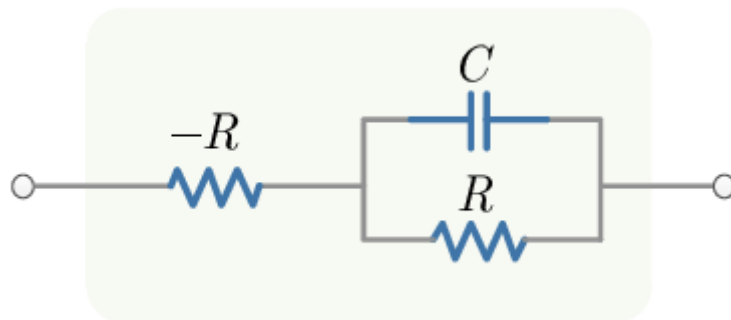


Figura 8. - Modelo de Debye en serie de tres componentes.

Como los diferentes elementos eléctricos impeditivos dependen de la frecuencia de perturbación van a aportar de forma diferente a la impedancia. Para el caso de muestras biológicas no se presentan impedancias inductivas, este modelo refleja totalmente como forma general aportarían las diferentes estructuras de la célula. Gracias a cada aporte y el análisis de cada modelo se pueden determinar las propiedades eléctricas únicas de cada tejido como la conductividad (σ) que es especificada de cada tejido, depende de la movilidad los iones en los fluidos extracelulares y se asocia con la bioimpedancia. También aparece la permitividad que depende de la polarización del medio.

CAPÍTULO III - Metodología

Este trabajo de investigación se enmarca en el desarrollo tecnológico de un dispositivo portable para la medición de impedancia eléctrica aplicado al diagnóstico temprano de cáncer de mama. La metodología utilizada para el desarrollo de [31] es la metodología QFD que transforma los objetivos del proyecto en características técnicas priorizadas que permiten darle un ordenamiento a la elaboración del trabajo. Se desarrolla una herramienta computacional para el manejo de IMBIOEL y cuenta con una interfaz gráfica de fácil uso para el usuario. Internamente esta herramienta computacional realiza un procesamiento de la señal espectral de impedancia eléctrica y un análisis estadístico para obtener información adicional que permita separabilidad de las muestras.

3.1 Metodología QFD

El objetivo principal de la QFD (Quality Function Deployment) es cubrir tres problemas determinados en los métodos tradicionales, que son: Indiferencia a las peticiones de los consumidores finales, la pérdida de información y la delegación de a varias personas con diferentes funciones de modo de que trabajarán de acuerdo con diferentes requisitos. Con la identificación de estos problemas la QFD permite distinguir todas las necesidades del cliente delegarlas en acciones y varias de las tareas en dirección a materializar los objetivos propuestos. Esta herramienta puede ser usada para todo tipo de productos y servicios, desde productos manufacturados hasta productos intangibles como software.

Es imprescindible la identificación de qué es lo que se va a hacer para definir cómo se va a realizar por medio del análisis:

- ¿Cuáles son las características del producto que el cliente desea?
- ¿Qué funciones debe tener el producto o servicio?
- ¿Cómo se puede proveer lo que el cliente quiere?

De esta manera determina los requisitos del usuario y establece una metodología para garantizar que estos requisitos tengan un buen impacto en el diseño del producto o el desarrollo del proceso. El núcleo del QFD es un mapa conceptual que relaciona los requerimientos de los clientes con las características técnicas necesarias para satisfacerlos. Estas relaciones se presentan en forma de una tabla elaborada llamada "la casa de la calidad", ver figura 9.

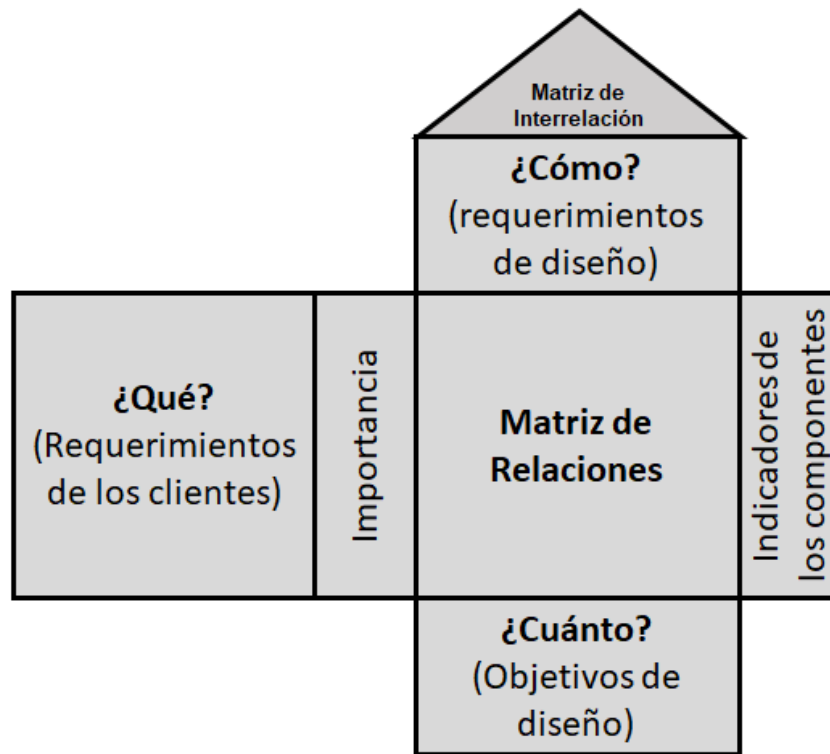


Figura 9. – La Casa de la Calidad

De forma general este diagrama relaciona los requerimientos de los clientes de forma ponderada según el nivel de importancia con los requerimientos de diseño, que dentro de una matriz de relaciones nos muestra indicadores de los componentes y permite determinar cuánto valor debemos darle a cada requerimiento, para proponer una ruta de acciones y proceso técnicos a desarrollar, ver anexo.

3.2 Desarrollo de la Herramienta Computacional

Esta herramienta computacional se desarrolla en cuatro etapas principales que son la etapa de control de los componentes electrónicos con el lenguaje de Arduino, el manejo de datos, la interfaz gráfica con Python y el módulo de análisis estadístico.

Paso 1: Obtención de la señal y calibración de señal. AD5933 (analizador de impedancia [32]) funciona con el estándar de comunicación I2C, la información de la señal se recolecta en bits seriados que se transmiten al controlador. Estos datos en un principio se almacenan para realizar la calibración, que se hace con un valor de impedancia conocida con el que con una serie de ecuaciones dadas por el fabricante del AD5933 se obtiene un factor de ganancia en cada punto de frecuencia, lo que posteriormente serviría para hacer medidas en muestras con impedancia desconocida. La información de la señal es transmitida al computador utilizando

la librería Py serial que configura módulo en modo *escucha* que observa constantemente información entrante y saliente entre el computador y IMBIOEL conectados por cable USB, obteniendo información, ya es posible almacenarla y manejarla en el computador.

$$Z(f) = \frac{1}{Gain\ Factor(f) \times M_{unknown}(f)} \text{ ec.9}$$

Paso 2: Filtrado. La señal obtenida es calibrada según el procedimiento del fabricante [33], y para tener una mejor lectura y análisis posterior de datos, evitando puntos de datos atípicos, se utiliza un filtro de Savitzky-Golay, consiste en que cada dato promediado es sustituido por una combinación lineal de este y puntos cercanos [34]. Para cada punto promediado (f_i), se ajusta un polinomio por mínimos cuadrados a los puntos $nL + nR + 1$ y luego se obtiene g_i , ecuación, como el valor del polinomio en la posición i . Al moverse a la posición $i + 1$ se realiza otro ajuste por mínimos cuadrados para obtener un nuevo polinomio, y así sucesivamente.

$$g_i = \sum_{n=-n_L}^{n_R} c_n \cdot f_{i+n} \text{ ec.10}$$

Donde nL es el número de puntos a la izquierda del dato i , mientras que nR es el número de puntos a la derecha. Los coeficientes C_n dependen del ancho de la ventana ($2m + 1$). Este filtro se aplicó utilizando la librería Scipy, con la función `scipy.signal.savgol_filter`. [35]

Paso 3: Obtención de parámetros de la señal. Para hacer ajustes a los datos se usan las librerías de Numpy y también la librería `impedance.py` [36] es un paquete de Python para analizar datos de espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS), esta librería por defecto, el ajuste se realiza por regresión de mínimos cuadrados no lineales del modelo de circuito a los datos de impedancia mediante `curve_fit` del paquete `scipy.optimize`. [1].

$$\chi^2 = \sum_{n=0}^N [Z'_{data}(\omega_n) - Z'_{model}(\omega_n)]^2 + [Z''_{data}(\omega_n) - Z''_{model}(\omega_n)]^2 \text{ ec.11 [36]}$$

Donde N es el número de frecuencias y los componentes reales Z' e imaginarios Z'' se ajustan simultáneamente a los datos experimentales.

También utilizando la librería Numpy se realizaron regresiones no lineales para obtener parámetros geométricos de los datos obtenidos, así como áreas bajo curva. Además, se determinaron diferentes parámetros de la impedancia que se ha utilizado en los estudios para

diferenciar tejidos patológicos en mama y otros tipos de cáncer como la frecuencia característica, la impedancia característica y áreas bajo la curva de la impedancia absoluta.

Paso 4: Análisis Estadístico: Después de extraer las características de la señal ajustada, se procede a identificar las variables más relevantes por medio del análisis de componentes principales PCA, que tiene por objetivo principal reducir la dimensión de un conjunto de variables, conservando la mayor cantidad de información que sea posible. Esto se logra mediante la transformación a un nuevo conjunto de variables las cuales son no correlacionadas y se ordenan de modo tal que unas pocas (las primeras) retengan la mayor cantidad de variación presente en el conjunto original de variables.

Los estudios de componentes principales son útiles para comprobar hipótesis que los investigadores podrían establecer sobre un conjunto de datos multivariados e identificar posibles datos atípicos que de otra manera no son posible observar.

Los objetivos del PCA son [37]:

- Comparar a los componentes entre sí. Las gráficas que se obtienen permiten observar la forma de la “nube de componentes”, lo que a su vez permite detectar patrones en ellos.
- Describir las relaciones entre las variables.
- Reducir la dimensión de la representación. A mayor relación entre las variables mayor es la capacidad de síntesis del PCA y unos pocos ejes factoriales podrán resumir las variables originales.
- Interpretar geoméricamente PCA facilita entender de forma intuitiva como es el procedimiento de análisis.

Proporción de varianza explicada:

La proporción de varianza explicada proporciona información de los datos se pierde durante el proceso de proyección y también cuánta información es capaz de proporcionar cada una de las componentes principales obtenidas.

La varianza total en los datos se define como:

$$\sum_{j=0}^p Var(X_j) = \sum_{j=1}^p \frac{1}{n} \sum_i x_{ij}^2 \quad \text{ec.12}$$

y la varianza explicada por la componente m es

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n z_{im}^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^p \Phi_{jm} x_{ij} \right)^2 \quad \text{ec.13}$$

Por lo tanto, la proporción de varianza explicada por la componente m viene dada por la razón de las varianzas.

$$\frac{\sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^p \Phi_{jm} x_{ij} \right)^2}{\sum_{j=1}^p \sum_{i=1}^n x_{ij}^2} \quad \text{ec.14}$$

Tanto la proporción de varianza explicada como la proporción de varianza explicada acumulada son dos valores de gran utilidad a la hora de decidir el número de componentes principales a utilizar en los análisis posteriores. Si se calculan todas las componentes principales de un conjunto de datos, entonces, aunque transformada, se está almacenando toda la información presente en los datos originales. El sumatorio de la proporción de varianza explicada acumulada de todas las componentes es siempre 1.[38]

3.3 Prueba De De Funcionamiento

La prueba de funcionamiento se realiza con un grupo de 17 de pacientes voluntarias en Manizales, Caldas, en colaboración con el Instituto Caldense De Patología. El instituto nos provee de un consultorio médico y un profesional de la salud, quien es la persona que tiene contacto directo con la paciente durante la prueba. A cada una de las pacientes se le explica el procedimiento previamente y se les solicita su autorización mediante un consentimiento informado. En el procedimiento se le solicita a la paciente descubrir el tronco superior completamente y acostarse, en esta posición se humedece la mama con solución salina, y se pone IMBIOEL sobre la mama, se da aviso para iniciar la prueba y se ejecuta el barrido de frecuencias de impedancia en cada uno de los pares de electrodos, se guarda un archivo de texto por punto medido que posteriormente se utiliza para realizar un análisis estadístico.

Donde la malla de electrodos se acomoda sobre la mama, se realiza una medición de la superficie en configuración bipolar, que para cubrir mayor área medida, se utilizan dos multiplexores que transmitirán las señales de medición a otros pares de electrodos de la malla.

CAPÍTULO IV – Resultados

Se muestra el desarrollo, construcción y pruebas del dispositivo IMBIOEL, donde se parte de la aplicación de la metodología QFD siendo los objetivos de este trabajo los requerimientos iniciales en la metodología, que hace una evaluación completa de cada una de las características, así como de evaluación de dispositivos similares, ver anexo. La QFD da como resultado las características técnicas viables que deben tenerse en cuenta para cumplir con los objetivos del trabajo. Se realiza la construcción junto con sus pruebas de funcionamiento, y por último se hace una prueba de De Funcionamiento para observar la viabilidad de IMBIOEL como herramienta de apoyo al diagnóstico temprano de cáncer de mama.

4.1 Requerimientos Iniciales y Características Técnicas.

Los requerimientos iniciales en la metodología QFD se relacionan el comportamiento del producto final su utilidad para el usuario, en este trabajo los requerimientos iniciales son los objetivos del trabajo, se pueden plantear como características que deben cumplirse para atender al objetivo principal del trabajo. Los requerimientos iniciales son:

- Diseñar una malla de electrodos para la adquisición de información de impedancia eléctrica de la mama femenina.
- Implementar un prototipo de dispositivo portátil para medir impedancia eléctrica
- Desarrollar una herramienta computacional para el procesamiento de la información de impedancia obtenida.

Se da una priorización de los requerimientos principales, según el nivel de importancia que tiene para el desarrollo del trabajo, luego se realiza una vigilancia tecnológica para determinar la situación actual de dispositivos similares y obtener información de características que se establecen puntos de mejora para ser implementados en IMBIOEL. Se terminan las características técnicas más específicas que cumplen con uno o varios requerimientos iniciales, esto en base en la metodología QFD, ver anexo.

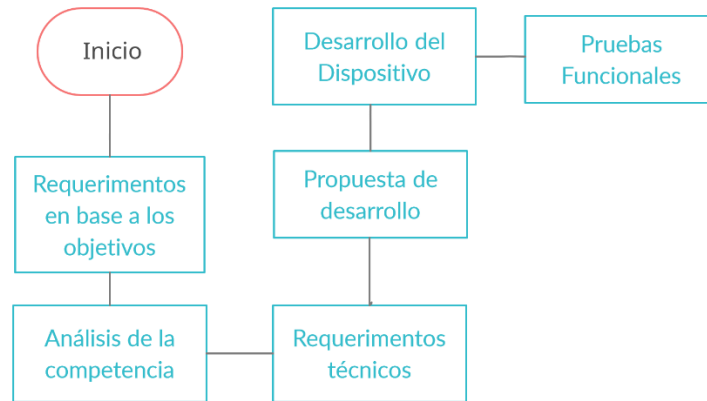


Figura 10. Diagrama de Flujo Metodología QFD aplicada para la construcción de IMBIOEL.

Características Técnicas Asociados a los Objetivos

Luego de realizar la vigilancia tecnológica de los dispositivos similares con el mismo principio de medición de propiedades eléctricas de los materiales y teniendo en cuenta el objetivo de la tesis, se determinan las características técnicas que deben tenerse en cuenta para cumplir con las expectativas y el objetivo del trabajo. Cada requisito técnico está ligado a uno o más requerimientos de los de proyecto.

1. **Portabilidad.** IMBIOEL debe mantenerse portable y fácil de llevar, esto incluye dimensiones, peso y facilidad de configuración para uso, que funcione con cualquier computador.
2. **Arreglo de electrodos:** Como requerimientos y característica técnica es importante tener en cuenta la distribución de los electrodos, esto implica la forma en la que se va a medir y la forma en la que se va a analizar la información, la impedancia no solamente depende de las propiedades eléctricas intrínsecas del material, sino que también depende de un factor geométrico que involucra la distancia interelectródico y la forma de los electrodos con los que se hace la medida.
3. **Señal de medida:** Las señales de medida consiste en la modulación de una señal sinusoidal y así mismo recibir una señal de manera similar. IMBIOEL debe ser capaz de perturbar dentro del tejido sin hacer daño así mismo como amplificar y medir una señal de recepción.
4. **Sistema de control:** El sistema de control debe tener una fase de control manejada por un controlador o microcontrolador que tenga la capacidad de conectar varios componentes electrónicos, y además recibir información de transductores con señales

analógicas a señales digitales que se puedan cuantificar posteriormente en el computador.

- 5. Rango de Frecuencias:** Medir dentro de un barrido de frecuencias es una técnica común para determinar características en una muestra. Se hace variando la frecuencia sinusoidal de una señal eléctrica y medir la fase, la amplitud las parte real e imaginaria, esto en respuesta en forma de señal de voltaje. El rango de señal va a depender mucho de los componentes que se tengan para mantener las frecuencias altas y bajas, y mantener una señal medible.
- 6. Patrón de Medición:** El patrón de medición determina la forma de estimulación y recepción de información de la muestra. Es importante tenerlo en cuenta para cubrir áreas de medida y buscar diferencias entre los mismos.
- 7. Hardware de Calibración:** El sistema de calibración deben tener en cuenta las características de la muestra y al tiempo debe evitar la saturación de la señal medida, y que se pierda la información.
- 8. Medición de EIS en Tejido Biológico:** Debe permitir la estimulación del tejido sin alterar la seguridad del paciente y debe permitir medir las alteraciones del tejido del paciente.
- 9. Soporte con forma adecuada:** La forma de IMBIOEL debe adaptarse a la forma de mama y debe tener la capacidad de contener los componentes electrónicos.
- 10. Interfaz Gráfica de Usuario:** Interfaz gráfica simple y fácil de usar.
- 11. Herramienta Computacional de Calibración:** Incluir una rutina de calibración y ser capaz de cargar datos calibrados.
- 12. Visualización de datos:** Una ventana adicional con gráficas que permitan el análisis de las muestras.
- 13. Parámetros de Barrido:** La herramienta computacional debe permitir establecer los parámetros de barrido y hacer calibración sobre éstos.
- 14. Guardar información:** Cada espectro tomado debe poder guardarse.

4.2 Implementación de IMBIOEL de medición de impedancia eléctrica.

Esta construcción consiste en 4 bloques principales, el microcontrolador que va a servir de puente de información y comunicación hacía el computador, el analizador de impedancia el AD5933, un sistema de calibración desarrollado en un trabajo anterior, y por último un sistema de multiplexación que permitiría redirigir los puntos de medición sobre toda la superficie de la mama.

Microcontrolador

Se utilizó la tarjeta de desarrollo Arduino UNO que utiliza el microcontrolador ATMEGA 328P, debido a que posee características necesarias para el manejo del AD5933 y demás dispositivos con protocolos i2c y SPI, además permite enviar y recibir información por puerto serial a través de USB lo cual facilita su uso con cualquier computadora.

Bloque de medición de impedancia

Este bloque consiste en todos los componentes utilizados para medir impedancia. Teniendo en cuenta las características principales, este sistema debe ser portable, debe ser fácil configurable, y debe poderse adaptar a la medición de impedancia. En el mercado existen una serie de dispositivos embebidos capaces de medir la impedancia, que, aunque poseen algunas limitaciones de rango de frecuencias, numero de electrodos o dificultades en calibración; dispositivos como el analizador de impedancia AD5933 cumple los requisitos técnicos establecidos. Se usó de la tarjeta compacta PmodIA de la marca Digilent, que utiliza el analizador de impedancia AD5933 [39].

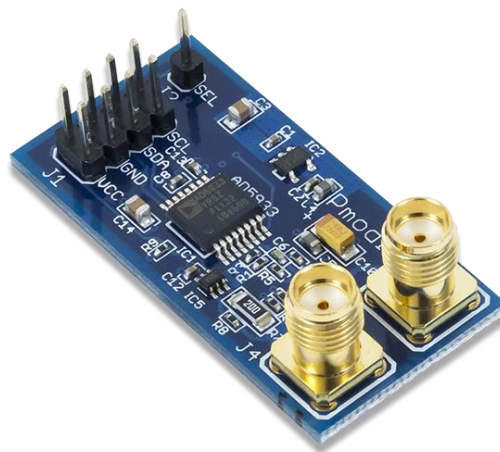


Figura 10. – Pmod IA - Digilent. [39]

El AD5933 por sí mismo es capaz de medir valores de impedancia de hasta 10 MΩ si los ajustes de ganancia del sistema se eligen correctamente. Sin embargo, cuando el usuario coloca un valor de impedancia pequeño entre los pines de medición, la corriente de señal que fluye a través de la muestra aumenta de acuerdo a la ley de ohm [40] mientras se mantenga un valor de fijo de voltaje de excitación.

4.2.1 Sistema Externo de Calibración

El AD5933 cuenta con un amplificador operacional a la entrada de la señal, que amplifica la señal según el factor de ganancia que se establezca, el problema es que se hace cambiando directamente sobre el circuito una resistencia de retroalimentación. También se debe tomar en cuenta que el factor de ganancia varía con la frecuencia de barrido. Para solucionar este problema se utilizaron la ecuación 15:

$$Gain Factor = \frac{1}{\frac{Known Impedance}{Magnitud}} \quad ec.15$$

Donde se mide una impedancia conocida, por lo general una resistencia de alta precisión que solamente presenta impedancia resistiva, y se realiza una medición con el mismo valor de resistencia de retroalimentación [41]. Para facilitar la calibración del sistema se propone la utilización de resistencias variables. De modo que por medio del Arduino se pueda programar un valor de resistencia a que se desee calibrar. De resistencia variable se usa un potenciómetro digital que por medio una herramienta computacional permite el aumento o disminución de resistencia eléctrica. El potenciómetro debe conectarse a modo de reóstato, en la AD5933 a los pines de RFB y a los pines de medición todo el proceso debe hacerse automáticamente [41], [42]. Se buscaron potenciómetros de precisión con una gran cantidad de referencias de diferentes fabricantes, algunos por su facilidad y bajo coste se destaca el MCP41100, que tiene una precisión de resistencia nominal de entre 0.2-1%, y un valor máximo de 100kΩ con la capacidad de seleccionar 255 valores de resistencia. [43]

Para realizar la calibración del sistema como se indica en el datasheet deben ponerse valores similares a los de la impedancia a medir.[33] Entre los pines de RFB y en los pines de Medición. La calibración por lo general debe hacerse de forma manual, de forma que debe conectarse y desconectarse el potenciómetro digital en los pines de medición, para evitar la manipulación y automatizar el procedimiento adiciona a la implementación el interruptor analógico triple bilateral CD4053.

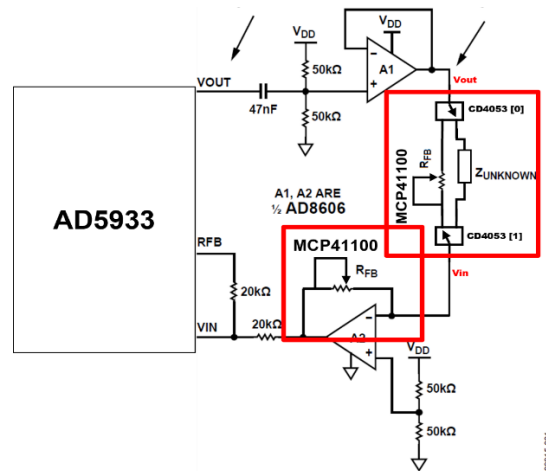


Figura 11. – Diagrama de Bloques de circuito de amplificación externa modificado con sistema de calibración. [33]

Se utilizan dos de los interruptores y se conectan como se muestra en la figura 11, de forma que en el momento de la calibración se conectan los interruptores dobles al potenciómetro digital, ambos potenciómetros se configuran a el valor requerido para la medición. Una vez realizada la calibración y obtenido los valores de factor de ganancia, el interruptor conecta a la etapa de multiplexión de la señal, para realizar mediciones de impedancia de todos los puntos de arreglo de electrodos.

4.2.2 Multiplexión de la señal.

La señal de medida debe repartirse por la mayor cantidad de superficie de la mama, para esto se propone una malla de electrodos que se puede observar en la sección en la figura 13. Para intercambiar los puntos de medición se compone por la etapa de multiplexión de las señales de medición y excitación. Se usa un multiplexor/demultiplexor analógico de baja resistencia de salida que no perturbe las señales de medida. En estudios previos se recomiendan el uso del 74HC4067 para este tipo de mediciones [44], [45]. Este componente es un multiplexor analógico unipolar de 16 salidas (SP16T) adecuado para su uso en aplicaciones analógicas, éste tiene cuatro pines de selección digital y un pin de habilitación, esto permite hacer implementaciones más complejas [46]. En la salida del diagrama de bloques de la figura 11, en los pines marcados como Vin y Vout, estos pines se conectan a la entrada de cada uno de los multiplexores, como se muestra en el diagrama de la figura 13.

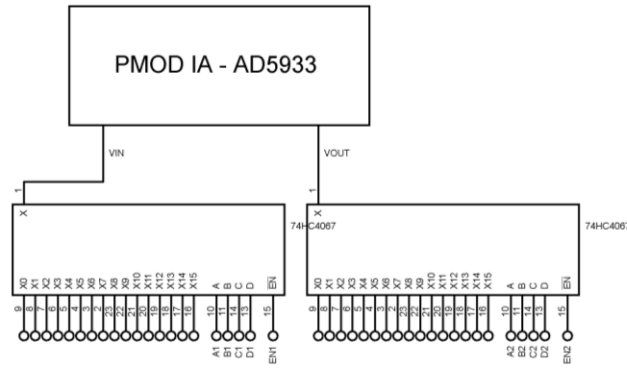


Figura 12. - Diagrama de Bloques Implementación Multiplexor. [47], [48]

4.2.3 Malla de electrodos para mama.

La malla de electrodos permite observar una importante cantidad de información de la superficie de la mama, su estructura se acomoda a la forma y geometría de la mama. Por tal motivo es el promedio de tamaño de las mamas en Colombia está entre las tallas B-C, por esto es que se determinó que el arreglo tiene un diámetro de 10 cm, para poder hacer mediciones en el promedio de tamaño de las mamas [49].

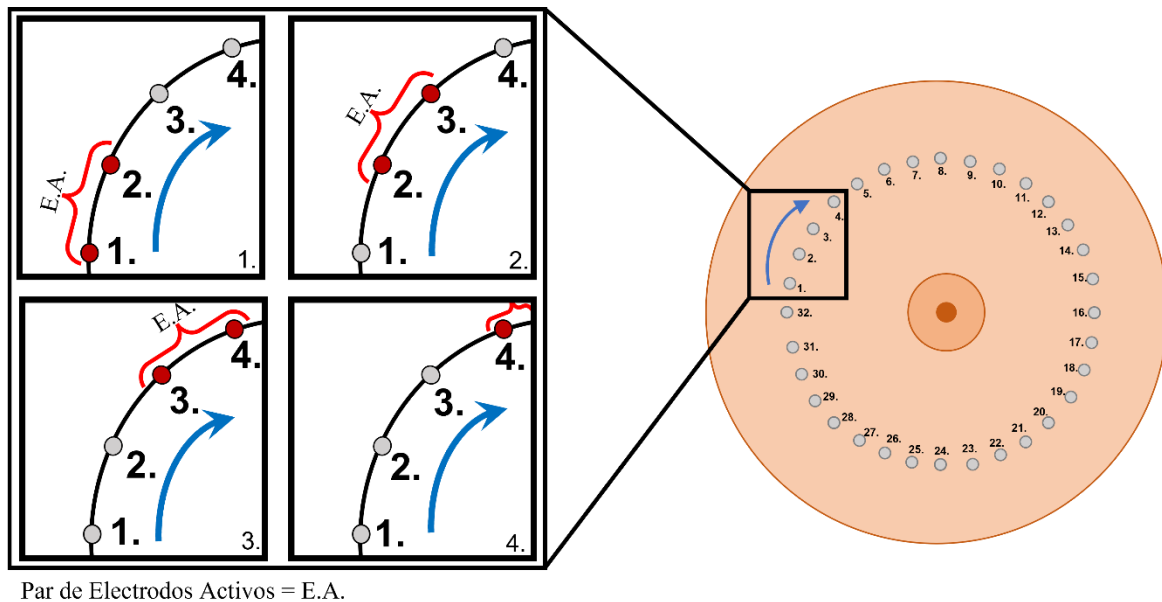


Figura 13. - Diagrama circular de electrodos sobre la mama.

Se usan de pines tipo banana de 2mm de grosor recubiertos en oro con punta es redonda lo que evita incomodidad la piel del paciente, el material de los electrodos de contacto es de cobre recubierto en oro [50] [51]. En la figura 13 se puede visualizar el diagrama de malla de electrodos y el patrón de medición que se utilizó, donde se multiplexan pares de electrodos activos y se hace un barrido siguiendo el patrón de la figura 13 (1,2,3 y 4), de forma sucesiva hasta completar todo el arreglo circular de electrodos

4.2.4 Diagrama de Bloques del Dispositivo Desarrollado.

IMBIOEL se divide en 4 secciones: La herramienta computacional, el MCU, el módulo de impedancia y los dispositivos externos (sistema de calibración y multiplexión de la señal). La herramienta computacional determina todas las instrucciones que se tienen para el uso de IMBIOEL. El controlador es la conexión al computador entre cada uno de los componentes electrónicos, permitiendo manejar cada uno de ellos. El circuito de amplificación externa que viene en el Pmod IA se modifica con el circuito de calibración externa, a la salida en los pines de medición V_{in} y V_{out} se conectan a la etapa de multiplexión de la señal que va a distribuirla en todos los puntos de la malla de electrodos.

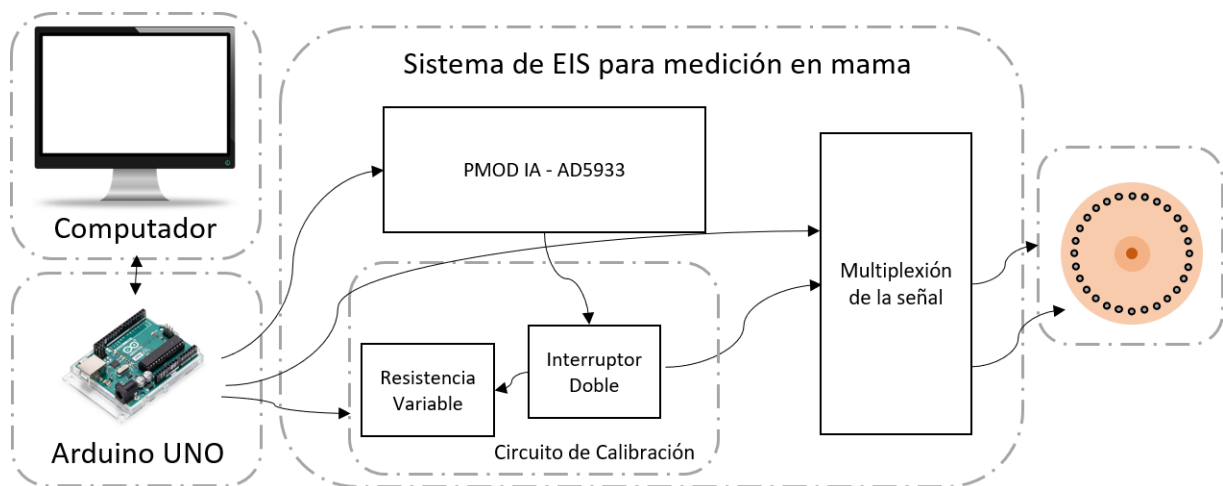


Figura 14. - Diagrama de Bloques Hardware del IMBIOEL. [47]

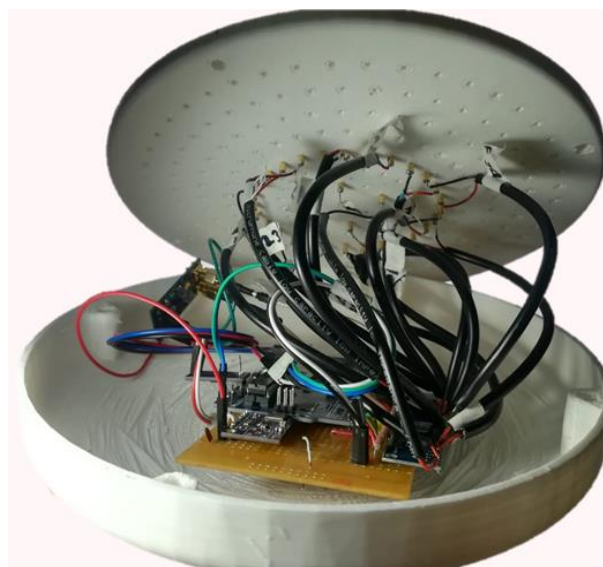


Figura 15. Interior de IMBIOEL Para medición de Mama.

4.3 Herramienta Computacional

Para esta tesis se desarrolló una herramienta computacional de control y manejo de datos SIBE (Software de Impedancia Bio-Eléctrica, Reg. 13-80-175) y un módulo adicional de análisis estadístico de PCA. SIBE contiene funciones de control y manejo de datos que facilita el manejo y análisis en la medición de impedancia eléctrica, tiene la capacidad de configurar IMBIOEL y brindarle al usuario una forma sencilla de utilizarlo, que por su intuitiva interfaz de usuario y no requiere de conocimientos de programación. Internamente SIBE se desarrolla en tres etapas principales que son la etapa de control de los componentes electrónicos en el lenguaje de Arduino, el manejo de datos y la interfaz gráfica con Python. En la figura 16 se puede visualizar el diagrama de flujo de SIBE.

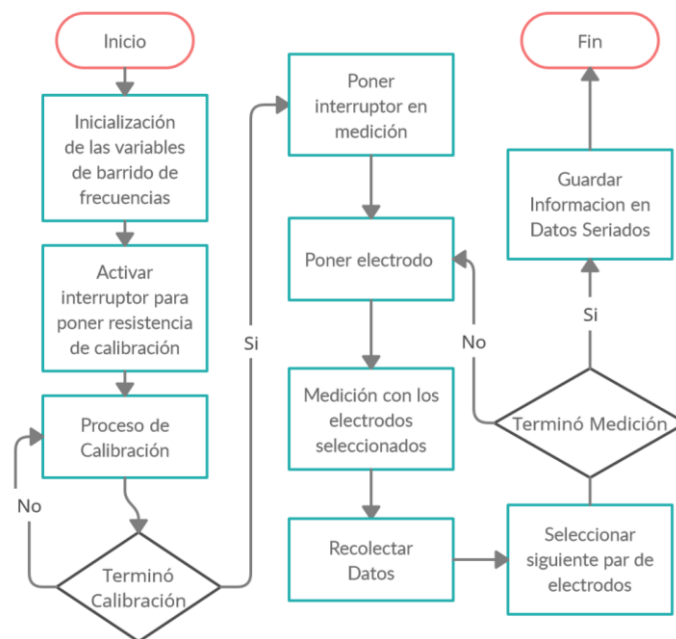


Figura 16. Diagrama de flujo del SIBE.

Para realizar una medición el equipo debe seguir el diagrama, el usuario debe conectar a IMBIOEL, inicializar las variables del barrido que quiere realizar y poner un valor de resistencia de calibración, este valor para el caso se utilizó 1k ohm que es un valor que se utiliza cuando se va a medir en los rangos de medición del equipo para partes biológicas como la piel [52]. Una vez determinados todos los parámetros, sigue el proceso de calibración donde se configuran los potenciómetros y se obtienen los valores de calibración, con estos datos se conmuta los pines de medición a la etapa de multiplexión. En la etapa de multiplexión se van a ir midiendo en el barrido de frecuencias configurado en cada uno de los puntos de manera adyacente, estos datos van a irse transmitiendo por el puerto serial, donde Python va a estar en modo escucha y va a recibir los datos para posteriormente tratarlos y graficarlos, y finalmente

guardarlos como archivo de texto. Este proceso se describe más detalladamente en los 3 módulos de SIBE y el módulo adicional de análisis estadístico con PCA.

4.3.1 Módulo de control:

En el módulo de control se programa en el código de Arduino las funciones primero para la utilización del analizador de impedancia, se programan las rutinas de barrido de frecuencia y demás parámetros como amplitud, PGA, frecuencia inicial, paso de frecuencia, tiempo de asentamiento. Posteriormente se programan las diferentes partes con librerías libres, esto incluye multiplexores y potenciómetros. El código la herramienta computacional se desarrolló con el objetivo de que el computador y el MCU se comunicara a través de puerto serial.

Desde el GUI el computador envía instrucciones al puerto serial como una línea de caracteres que contiene todos los parámetros de barrido y calibración. Esta línea se divide dentro del microcontrolador en parámetros para las diferentes funciones que en conjunto van a hacer funcionar a IMBIOEL.

Una vez recibidos los parámetros de medición a el puerto serial, primero se configura el potenciómetro digital al valor requerido, luego se pone el interruptor de calibración en el potenciómetro, y se configuran y ejecutan los parámetros de barrido para el AD5933. Se imprime en el puerto serial todos los valores de los registros de impedancia Real e Imaginario. Para realizar las mediciones a través de toda la malla de electrodos, se ejecuta un ciclo que va a ir haciendo el barrido de frecuencias y cambiando las posiciones de los multiplexores cada que finaliza el barrido de frecuencias.

4.3.2 Módulo de Manejo de Datos:

Esta etapa se compone de dos procesos principales que son, la calibración del sistema utilizando los datos recolectados y un posterior tratamiento de señal que incluye un filtro de ruido y gráfica de vista previa de los espectros de impedancia eléctrica.

Calibración de IMBIOEL:

Para las mediciones de impedancia eléctrica el sistema debe realizar una calibración previamente a la toma de muestras. La calibración se hace con la obtención de valores ganancia en cada punto de frecuencia del espectro, para ello se mide un valor de impedancia conocido que sea cercano la impedancia de la muestra, internamente se ajusta el valor que más se ajusta a la muestra y con estos valores se aplica internamente la ecuación 30. Se almacenan estos datos en un archivo de texto, que se va a ir actualizando cada vez que se realice una calibración

de nombre gain.csv. Cuando se va a medir la impedancia en la muestra se usa este archivo y la ecuación 30 para obtener valores de impedancia correctos. Estos valores de impedancia pasan por una corrección de fase determinada por el fabricante del AD5933, disponible en el anexo. Este proceso se realiza una sola vez antes de medir y se utiliza el mismo archivo de calibración.

Filtrado y gráfica de espectros:

Una vez obtenidos los datos corregidos y calibrados se almacenan se filtran utilizando un filtro de *Savitzky-Golay* utilizando la librería de Python Scypy para suavizar el ruido, y se almacena en un archivo. Este proceso se repite por cada punto de medición en la malla eléctrica, unas 32 veces por mama. Estos archivos se almacenan en carpetas con nombres seriados codificados por mama, paciente y punto de medición.

SIBE grafica en forma de prevista los espectros de las muestras como impedancia absoluta y fase en función de la frecuencia, y diagrama de Nyquist. Los datos pasan por un análisis de circuitos equivalentes utilizando la librería impedance.py que arroja los parámetros del circuito equivalente configurado, para el caso el circuito de *tres elementos en serie de Debye* que tiene resistencias en serie, resistencia en paralelo y un valor de capacitancia. Así mismo se hace una regresión polinomial de segundo grado, esto se hace utilizando *Numpy*, con lo que se obtienen las variables independientes y las variables de primer y segundo orden. En conjunto se recolectan cerca de 32 variables que se utilizarán en el análisis estadístico.

4.3.3 Modulo de Interfaz gráfica SIBE:

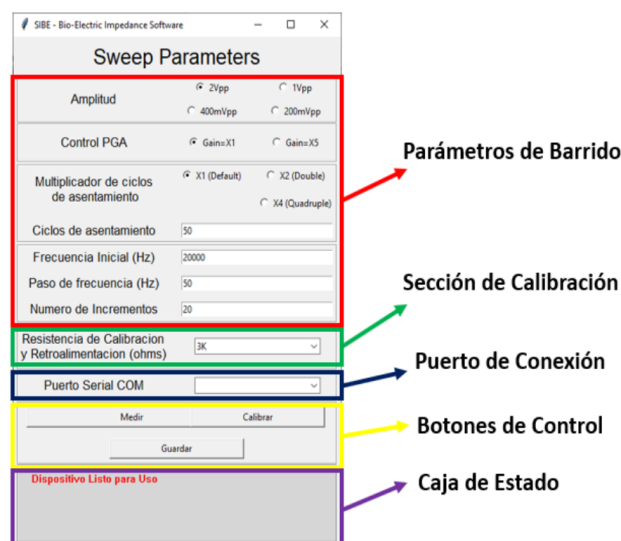


Figura 17. GUI de SIBE desarrollado para la medición de Mama.

La interfaz gráfica cuenta con una sección donde se organizan todos los parámetros de barrido que tiene para configurar el AD5933, tiene una sección de calibración donde se puede

configurar la resistencia de calibración, botones de control y una caja de estado que muestra errores e información acerca de la medida.

4.3.3 Módulo de PCA de la Herramienta Computacional

Para realizar un análisis estadístico se desarrolló un módulo adicional a SIBE para realizar el análisis estadístico de componentes, con el fin de obtener información de 32 variables recolectadas a base de características eléctricas del espectro y su geometría. Se genera una matriz de datos con todos los archivos de la mama. Se normalizan los valores de las variables para evitar para observar la maximización de la varianza desproporcionada. Se procede a obtener la matriz de covarianzas y a determinar los valores propios que grafican para visualizar los componentes principales. Se seleccionan los componentes que aporten hasta 95% de la varianza acumulada.

4.4 Pruebas funcionales con IMBIOEL

Primero se evalúa la capacidad de realizar EIS en circuitos eléctricos pasivos y obtener valores similares a los que se pueden simular por las ecuaciones de circuitos equivalentes, con esto se confirma la veracidad de los datos tomados en muestras posteriormente. Las pruebas de rendimiento de IMBIOEL se hizo utilizando el mismo SIBE desarrollado para el proyecto, se hizo con resistencias de alta precisión y circuitos RC. Para todos los test el sistema se calibró a valores de resistencia similares a los valores de impedancia de los circuitos. La impedancia fue medida desde los 5kHz a los 100Hz en pasos de 200Hz.

4.4.1 Cargas Resistivas

Se seleccionaron resistencias de alta precisión (0.1%) de 1k Ω y 5k Ω para evaluar la linealidad de estas mediciones en procesos de calibración.

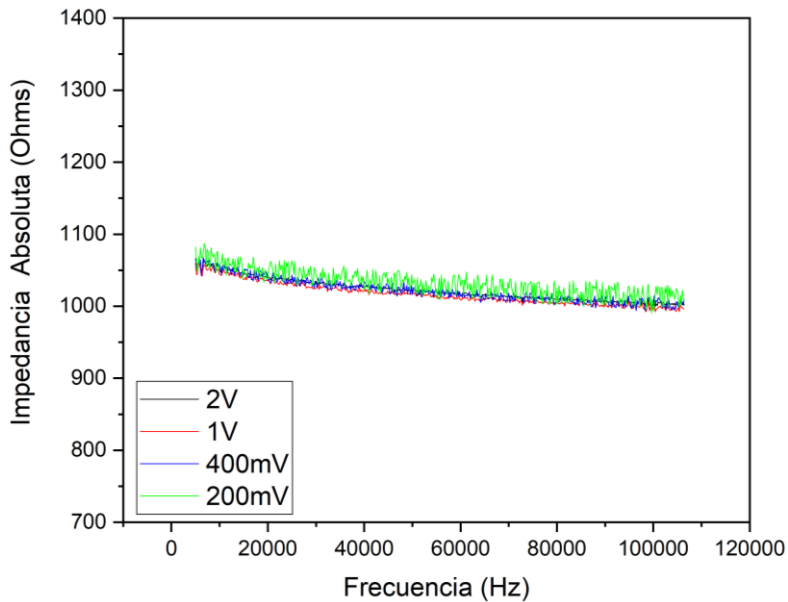


Figura 18. EIS – Impedancia absoluta resistencia de alta precisión de 1k Ohm.

En la figura 18 y la figura 19 se observa el espectro de impedancia de una resistencia de 1k Ohm y 5k Ohm respectivamente, en el rango de frecuencias de los 5Khz a los 110kHz. Se hizo dentro de los cuatro rangos de amplitud que ofrece el AD5933, donde los valores más bajos de amplitud presentan un mayor ruido. El espectro no presenta la linealidad esperada, el gráfico presenta valores superiores a las de las resistencias entre los 5kHz y los 20kHz, que a partir de allí existe una tendencia negativa entre los 20kHz y los 100kHz apenas perceptible, pero que se mantiene cercano a los 5kOhms.

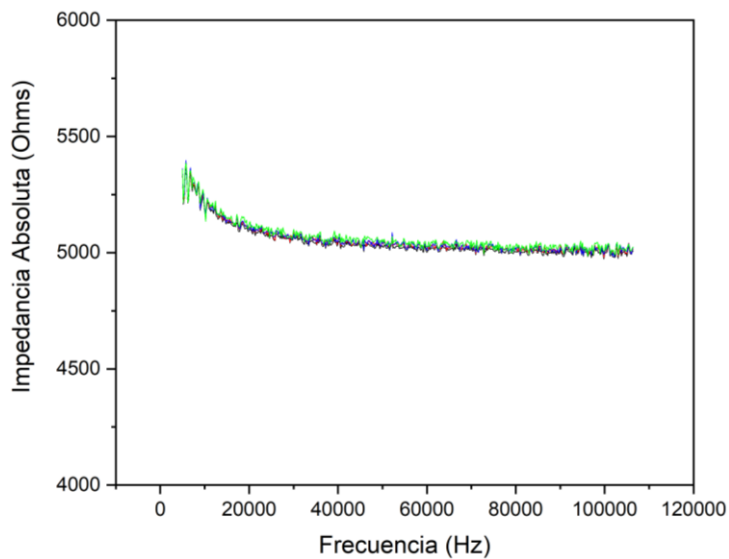


Figura 19. EIS – Impedancia absoluta resistencia de alta precisión de 5k Ohm.

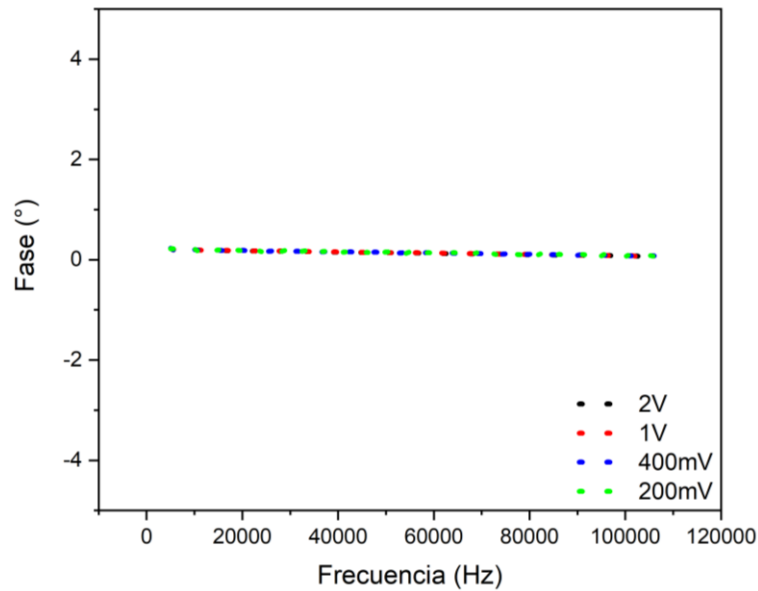


Figura 20. EIS – Fase resistencia de alta precisión de 1k Ohm.

En la figura 20 y la figura 21 se observa el ángulo de fase del espectro de impedancia de una resistencia de 1k Ohm y 5k Ohm respectivamente, en el rango de frecuencias de los 5Khz a los 110kHz. Se hizo dentro de los cuatro rangos de amplitud que ofrece IMBIOEL. El espectro se mantiene en un valor cercano a cero, pero con una leve tendencia valores negativos.

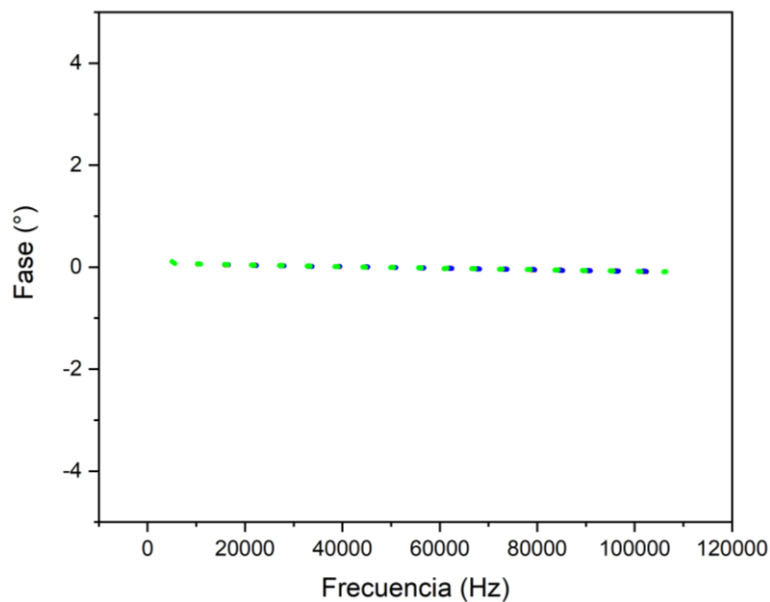


Figura 21. EIS – Fase resistencia de alta precisión de 5k Ohm

Esta fase con la tendencia negativa y el ruido que se presenta con los valores de impedancia absoluta puede deberse a que en el proceso de calibración no se presenta completamente un comportamiento lineal, se hizo el cambio de potenciómetros digitales junto con una inspección

al circuito, se enviaron todos los pines no utilizados y tierras, así mismo se hizo un filtro con condensadores cerámicos en los puntos de entrada de potencia de los componentes. Estas acciones tienen como resultado los espectros de impedancia absoluta de las figuras 22 y 23, en los que se puede observar la linealidad de la medida con valores muy cercanos a el valor de las resistencias.

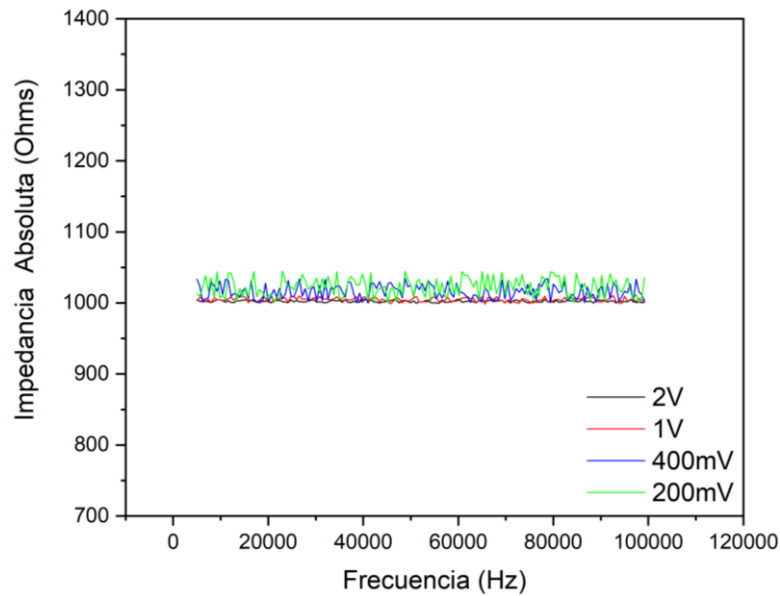


Figura 22. EIS – Impedancia Absoluta Corregida 5k

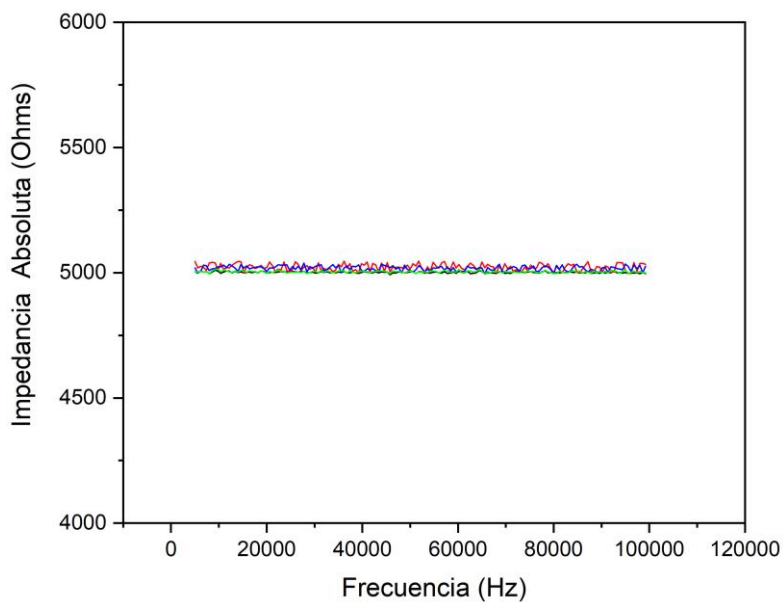


Figura 23. EIS – Impedancia Absoluta Corregida 5k

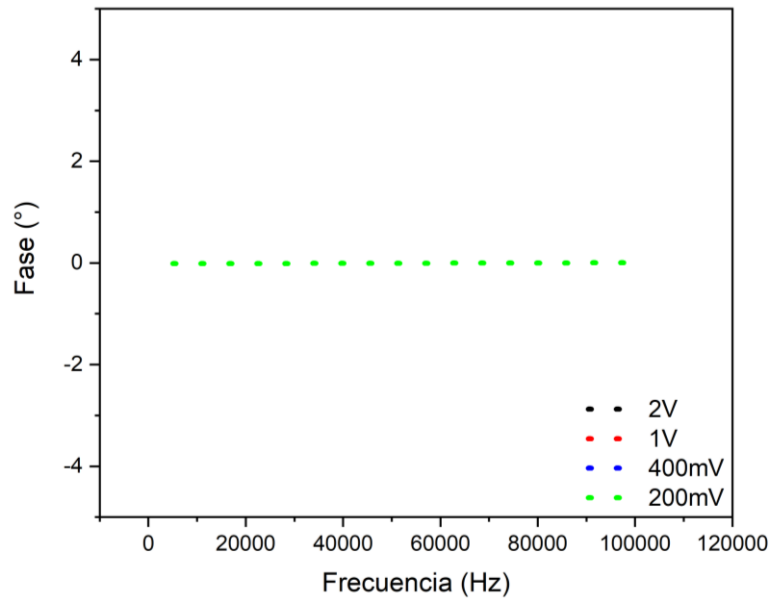


Figura 24. EIS – Fase Corregida 1k

Las figuras 24 y 25 muestran el ángulo de fase de los espectros de impedancia, con la corrección y depuración en los componentes de medida, estos presentan valores muy cercanos al cero y no tienen tendencia alguna.

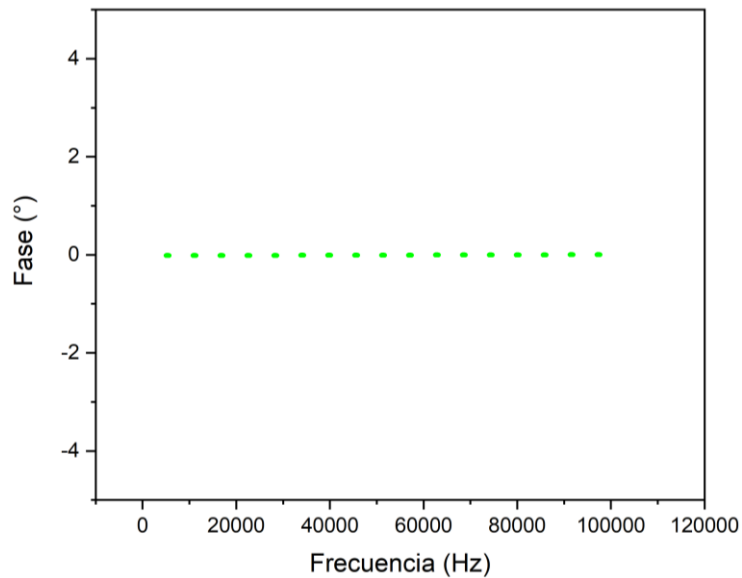


Figura 25. EIS – Fase Corregida 5k

En la tabla 1 se hace una comparativa con el valor de la resistencia como valor ideal y el error absoluto como cada punto medición dentro del rango de medida de la impedancia. Dentro de los valores el error era apenas mayor que 1% con la amplitud configurada a 200mV, el valor del error de la fase es apenas superior a cero, por lo que se determina que el equipo se acerca a los valores teóricos ideales.

Tabla 1 – Error de impedancia eléctrica en resistencias de alta precisión 0.1%

Rango	Magnitud de la Impedancia		Fase	
	Error Absoluto		Error Absoluto	
	(Ohm)	(%)	(°)	(%)
Resistencia 1K Ohm				
2V	1,271	0,127	0,004	0,00047
1V	2,397	0,239	0,011	0,00119
400mV	8,854	0,885	0,011	0,00118
200mV	11,059	1,105	0,012	0,00118
Resistencia 5K Ohm				
2V	2,399	0,239	0,01186	0,00119
1V	11,579	1,158	0,01182	0,00118
400mV	8,135	0,813	0,01182	0,00118
200mV	2,966	0,296	0,01186	0,00119

Circuitos de Prueba Complejos

Se hizo la prueba con un circuito RC en serie para determinar qué tan similar podía hacer la impedancia medida de un circuito simulado, para comprobar si la medida variaba según la frecuencia medida. Se utilizó una resistencia $R1 = 500 \Omega$ y un capacitor cerámico de $C = 0.001\mu\text{F}$.

$$Z = \frac{\sqrt{1+(\omega RC)^2}}{\omega C} \quad \theta_s = -\tan^{-1}\left(\frac{1}{\omega RC}\right) \quad (\text{ecs.16}) \quad [24]$$

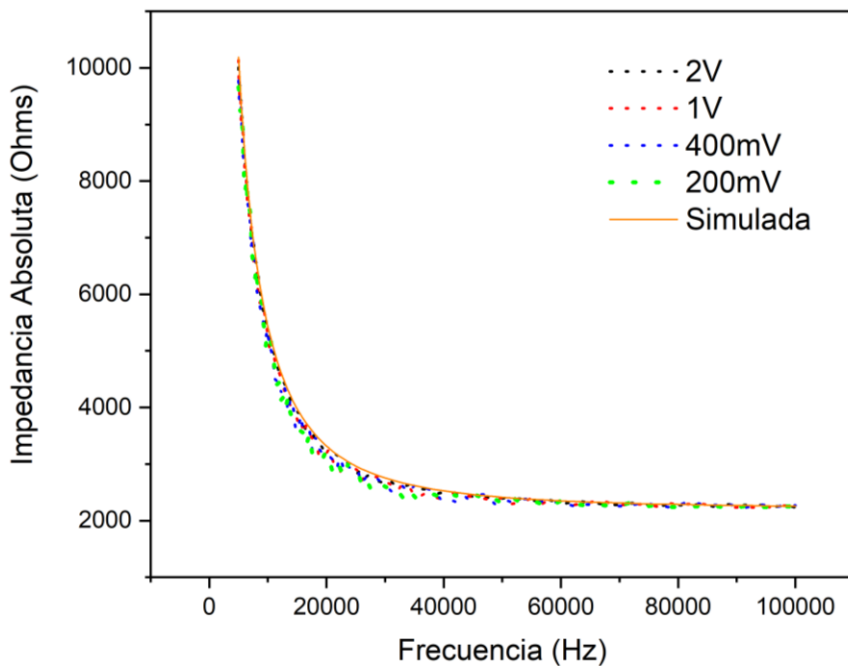


Figura 26. EIS – Impedancia Absoluta RC, $R=2.2\text{KOhms}$ $C=3.2\text{nF}$

La figura 26 muestra los valores de impedancia absoluta en todo el rango de frecuencias, en la diferentes amplitudes y la línea del espectro simulada. El espectro muestra un valor muy similar los valores teóricos simulados con las ecuaciones [43].

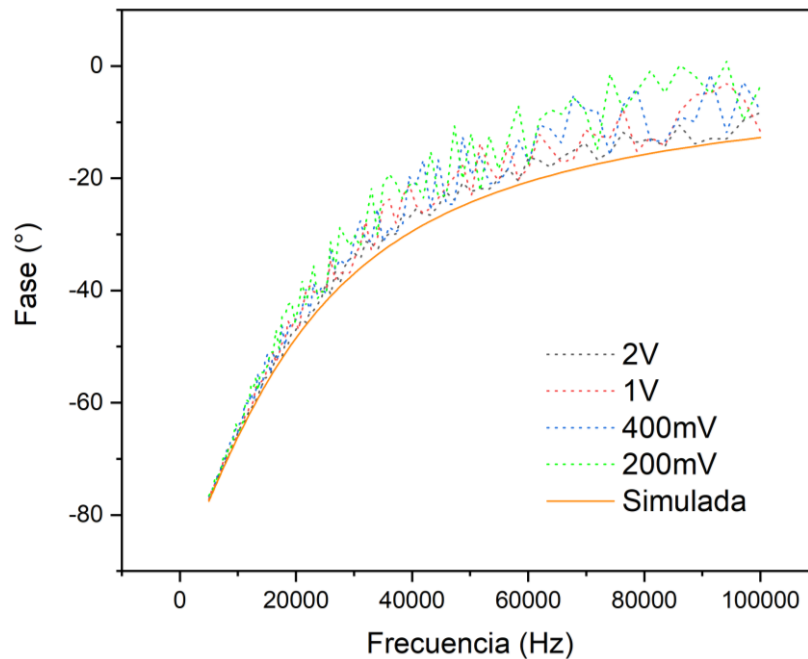


Figura 27. EIS – Fase RC, $R=2.2K\Omega$ $C=3.2nF$

Los circuitos de dos componentes son bastantes simples y no tienen la capacidad para observar replicar el comportamiento de las muestras biológicas en todo el rango de frecuencias. El modelo de tres componentes donde se combinan modelos en serie y en paralelo, tienen una mejor representación en el rango de medición y el tipo de medida que se realiza.

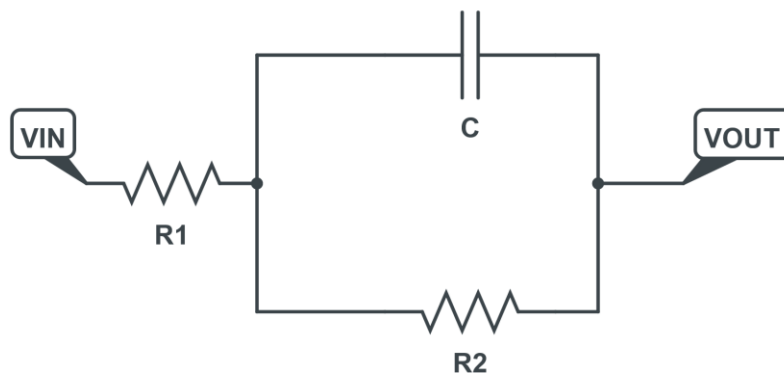


Figura 29. Circuito ideal de tres elementos de Debye en 2RC en Serie

Este circuito se simuló con dos resistencias de alta precisión $R1=500\ \Omega$, y $R2=200\ \Omega$, y un capacitor de $C=3.2nF$. Se eligió este circuito de Debye en 2RC en serie utilizado para hacer equivalencia en mediciones de la piel. [24] Se muestran las ecuaciones (ecs. 17) de impedancia absoluta y ángulo de fase del modelo.

$$Z = R_1 + \frac{R_2 - i\omega C}{R_2^2 + \omega^2 C^2} \quad \varphi = \tan^{-1} \left(\frac{\omega C}{R_2(1 + R_1 R_2) + \omega^2 C^2 R_1} \right) \quad (\text{ecs. 17}) [24]$$

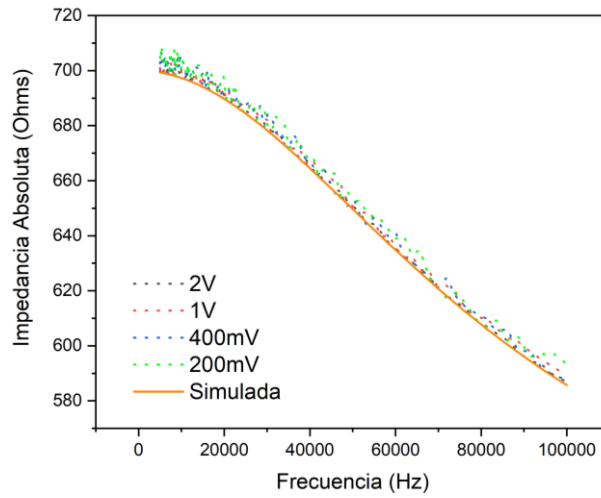


Figura 29. EIS – Impedancia Absoluta – Debye 2RC en Serie

La figura 29 muestra los valores de impedancia absoluta en el rango de frecuencias en los diferentes valores de amplitud, y la tendencia es negativa desde los 700 ohm a bajas frecuencias hasta valores cercanos a los 580 ohm a altas frecuencias, y tienen una tendencia similar la simulación del circuito que se aprecia en la línea naranja.

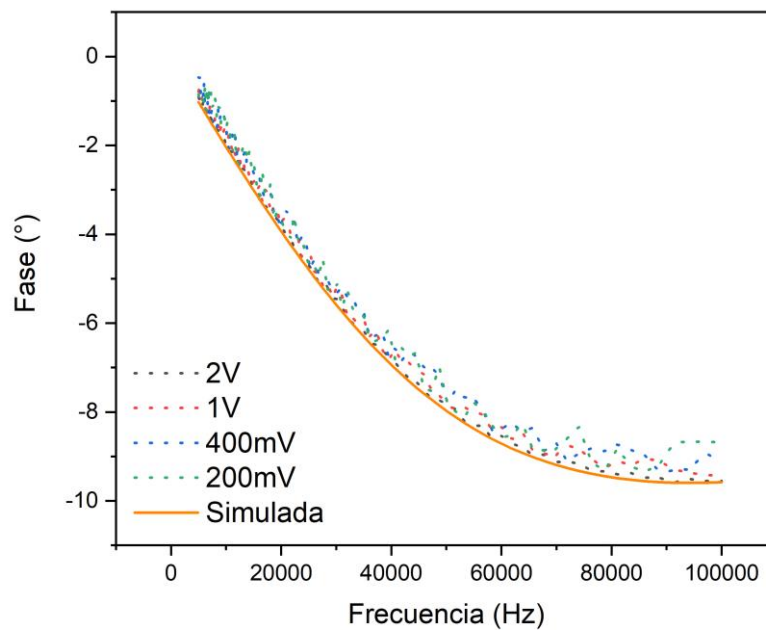


Figura 31. EIS Fase – Debye 2RC en Serie

La fase para el circuito de Debye 2RC en Serie tiene valores negativos desde cercanos a -1° hasta valores de -10° a altas frecuencia, y tienen una tendencia similar la simulación de la fase del circuito que se aprecia en la línea naranja.

Tabla 2 – Error Absoluto Circuito RC en Serie.

Rango	Magnitud de la Impedancia		Fase	
	Error Absoluto		Error Absoluto	
	(Ohm)	(%)	(°)	(%)
Circuito RC en Serie				
2V	36,285	0,893	0,970	2,220
1V	71,691	1,788	1,952	4,629
400mV	97,737	2,462	2,444	5,903
200mV	115,437	2,931	3,569	9,002

En la tabla 2 se determina el error absoluto en los espectros de impedancia y de ángulo de fase de cada circuito, tomando valores de simulación como valores teóricos. Que arroja errores en el caso de impedancia absoluta para el circuito RC en serie de entre 2,93% para 200mV y para la mayor amplitud de 2V de 0,89%. De manera similar se comporta la fase del circuito con errores absolutos de 9% para la menor amplitud hasta un error de 2,22% a mayor amplitud.

Tabla 3. Errores de Circuito Equivalente de Debye 2RC en serie.

Rango	Magnitud de la Impedancia		Fase	
	Error Absoluto		Error Absoluto	
	(Ohm)	(%)	(°)	(%)
Circuito de Debye 2RC en Serie				
2V	0,620	0,092	0,057	1,199
1V	1,506	0,223	0,160	3,437
400mV	1,999	0,295	0,252	5,582
200mV	2,667	0,393	0,259	5,750

El circuito equivalente de Debye 2RC en serie presenta errores absolutos en los rangos de medición apenas superiores a el cero siendo el de mayor valor con el rango menor de amplitud configurado. En la fase del circuito se puede observar una tendencia similar, con el mayor valor error absoluto de 5,7% con el menor valor de amplitud configurado, el error absoluto y el rango de amplitud configurada tienen una relación inversamente proporcional. Sin embargo, los valores teóricos simulados en relación con las mediciones tomadas experimentalmente no presentan errores superiores al 6%.

4.5 Prueba De Funcionamiento

Se realizó una prueba de funcionamiento en las mamas de 17 voluntarias de la ciudad de Manizales, Caldas, donde se les explica previamente el procedimiento y se le da información de la técnica, se hace firmar un consentimiento informado, el procedimiento lo realiza un profesional de la salud. Inicialmente se palpa las mamas en busca de anomalías y luego empapa la mama con suero fisiológico estándar con una concentración del 0.9% y procede a ponerle la malla de electrodos sobre la mama, fijándose de acomodar el centro del arreglo circular con el pezón. Se toma la medida y se procura mantener a IMBIOEL firme en la piel de la mama. Se tomaron en total 34 muestras dos de cada paciente, lo que corresponde a una mama derecha y una mama izquierda, cada muestra tomó información en los 32 puntos de la malla de electrodos, el hardware realiza 15 medidas por punto y transmite el promedio al software. Se hizo una observación general de todas las pacientes con sus espectros de impedancia absoluta y de fase en función de la frecuencia, la mayoría de los espectros se encontraban dentro de rangos similares, debido a que la mayoría de las pacientes no presentaba ninguna patología. Sin embargo, se observó una medición atípica que coincidía con una patología en la paciente.

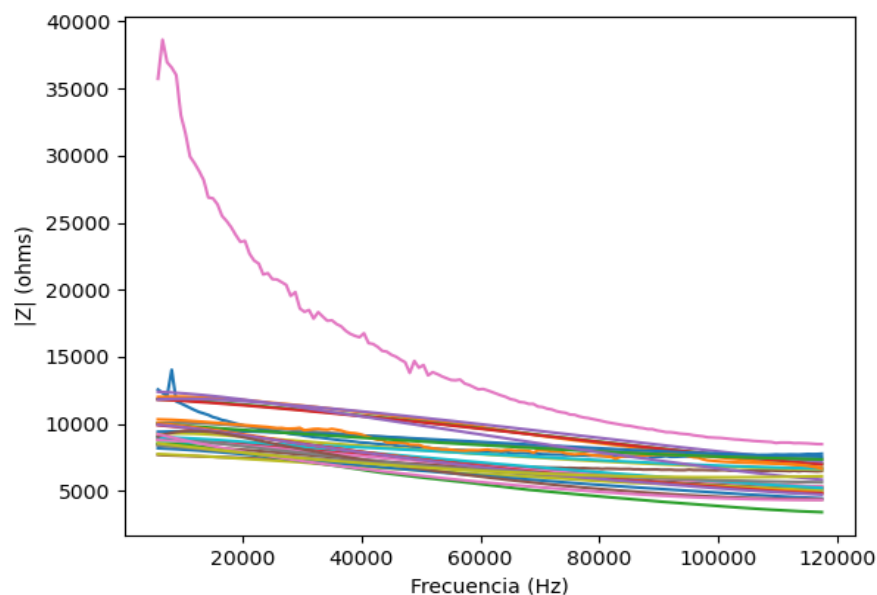


Figura 31. - Espectro del promedio de la Impedancia Absoluta de Pacientes.

Se puede apreciar que la mayoría de los valores de impedancia tienden a estar en un rango de los 10 k ohm, a diferencia de una sola de las medidas, que es bastante diferente a la de las demás mediciones, que comienza cerca de los 38kOhm, pero con tendencia a disminuir después de los 70 kHz se acerca bastante las demás mediciones.

Se escogió aleatoriamente una las muestras tomadas de una paciente no patológica, para observar el comportamiento en cada uno de los puntos y ver si el equipo tiene la capacidad de diferenciar el tejido en cada uno de los puntos de la malla.

Mama Derecho

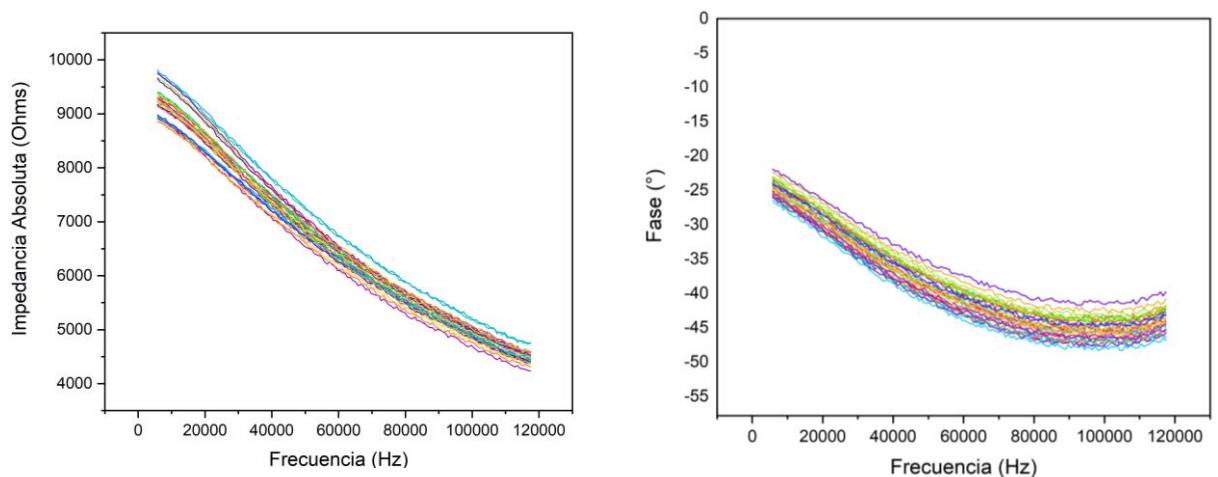


Figura 32. EIS – Gráficas de Impedancia y Fase – Paciente Sin Patología

Mama Izquierdo

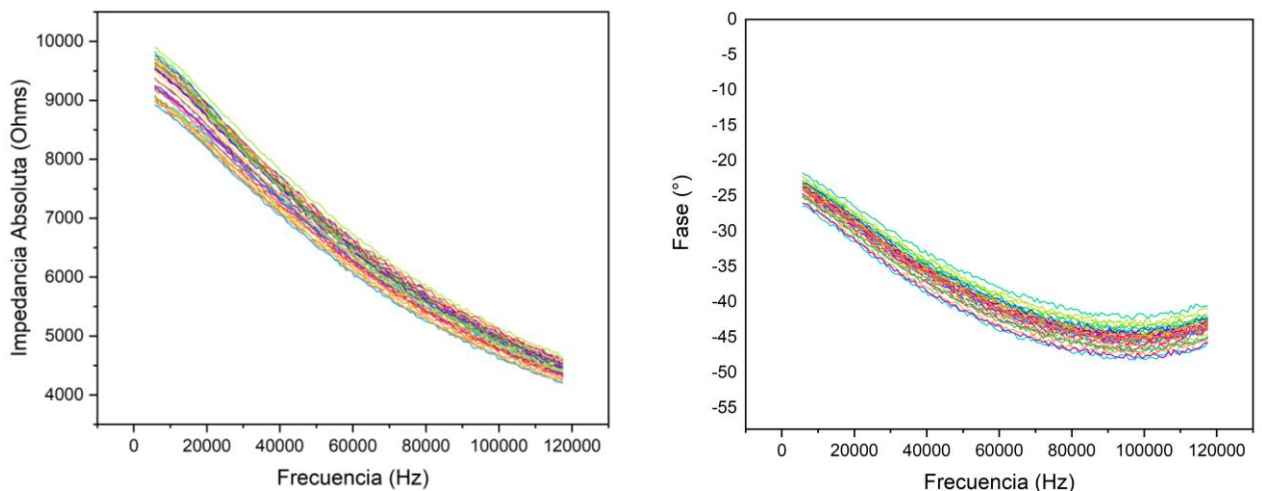


Figura 33. EIS – Gráficas de Impedancia y Fase – Paciente Aleatoria.

Las gráficas de frecuencia en función de la impedancia absoluta y la fase tienen una tendencia muy similar y se presenta una fase negativa que va desde los -25° a los -40° aproximadamente, esto indica que existe un componente capacitivo en la muestra. Se realizó una tabla para observar que tanto variaba la información en cada uno de los espectros, se encontró que las diferencias entre cada punto de medición eran mínimos y con errores muy bajos.

Tabla 4 – Variación De Los Espectros Paciente No Patológica

Rango	Magnitud de la Impedancia			Fase		
	Error Absoluto		Desviación Estándar	Error Absoluto		Desviación Estándar
	(Ohm)	(%)	(Ohm)	(°)	(%)	(Ohm)
Paciente de Prueba - Mama Derecha						
Bajas	224,05	2,41	284,28	1,00	4,082	1,20
Medias	112,83	1,78	145,37	1,312	3,174	1,58
Altas	85,79	1,91	111,08	1,418	3,248	1,71
Paciente de Prueba - Izquierda						
Bajas	261,5891	2,78	294,9316	0,764	3,194	1,04
Medias	141,9958	2,23986478	170,2814	1,047	2,540	1,41
Altas	93,2899	2,10436231	117,1237	1,035	2,388	1,31

Se realizó un gráfico para observar el comportamiento del tejido a en tres diferentes puntos del rango de medición, que fueron en bajas 5kHz, en medias a 50kHz y en altas a 100Khz. Aunque se mantiene un valor de impedancia similar entre cada una de las mediciones se observa que a medida que la frecuencia de estimulación aumenta el valor de impedancia disminuye [53], [54].

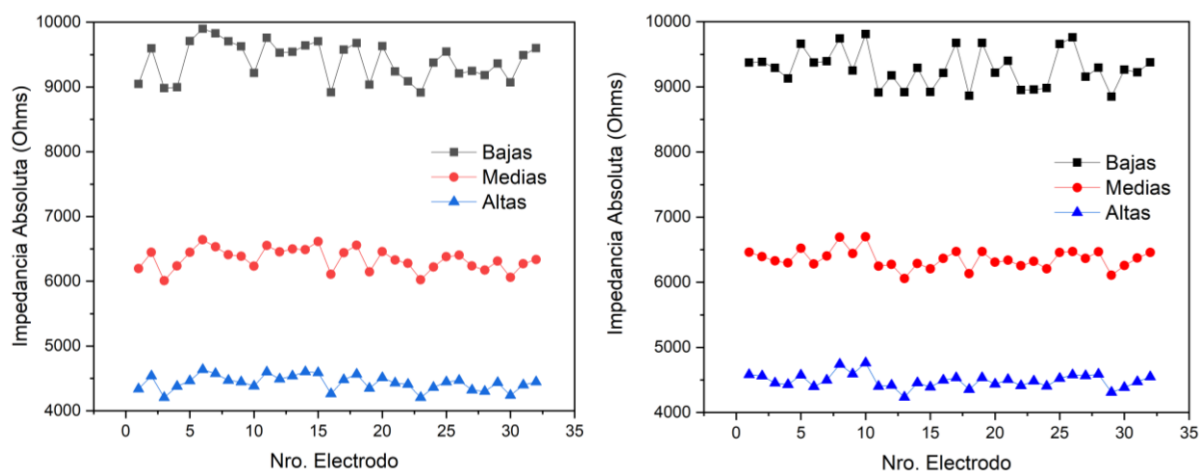


Figura 34. Impedancia Absoluta en cada mama por número de electrodo.

Se hace un análisis de una paciente que presenta una patología de carcinoma mamario en la mama izquierda.

Mama Derecho

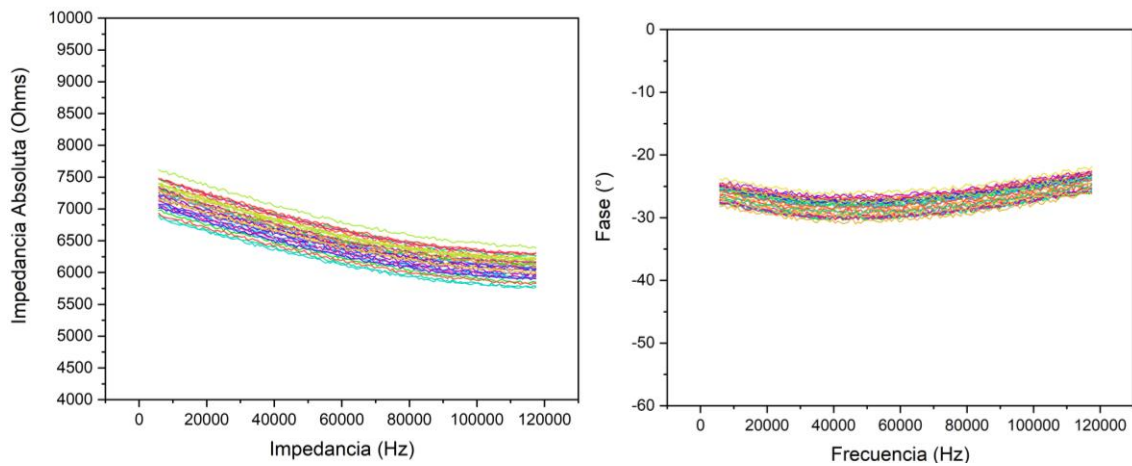


Figura 35. EIS – Gráficas de Impedancia y Fase – Paciente Patológica Mama Derecha.

La mama derecha presenta valores de impedancia similares a los de los pacientes no patológicos, sin embargo, no hay una diferencia significativa en la impedancia de cada uno de los puntos medidos.

Mama Izquierdo

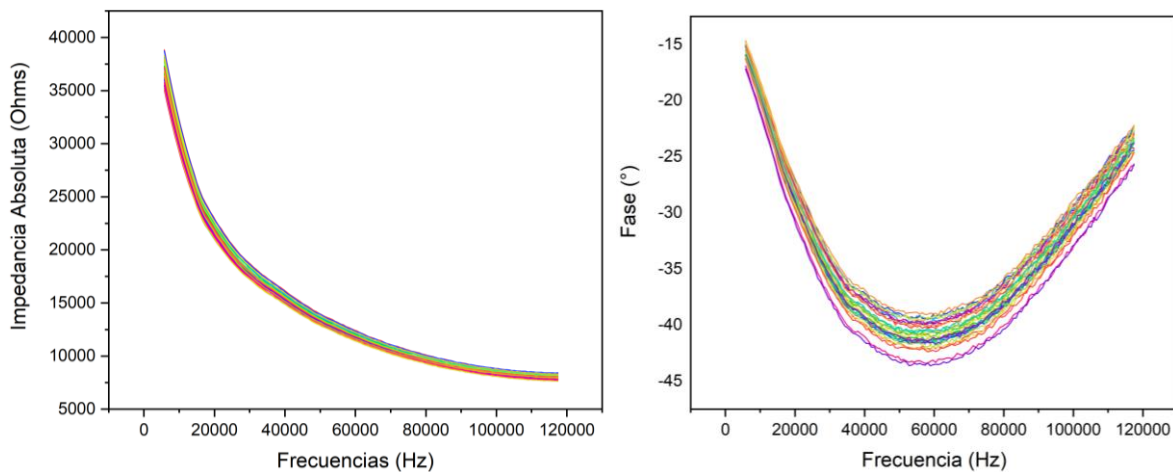


Figura 36. EIS – Gráficas de Impedancia y Fase – Paciente Patológica.

Aunque no hay una diferencia significativa entre los electrodos, sí es una medida con valores atípicos dentro de las pacientes que no presentan patologías. Los valores de impedancia absoluta incrementaron 2 veces los valores que se estaban presentando los valores de impedancia no patológica y el ángulo de fase presenta una curvatura cóncava con tendencia a crecer al final del espectro.

Tabla 5 – Variación De Los Espectros Paciente Patológica.

Rango	Magnitud de la Impedancia			Fase		
	Error Absoluto		Desviación Estándar	Error Absoluto		Desviación Estándar
	(Ohm)	(%)	(Ohm)	(°)	(%)	(Ohm)
Paciente de Prueba - Mama Derecha						
Bajas	159.25367	2.201	190.385	1.527	5.875	1.197
Medias	146.974387	2.283	174.983	2.067	7.365	1.136
Altas	135.660444	2.232	162.794	2.543E-06	1.038E-05	1.143
Paciente de Prueba – Izquierda						
Bajas	817,174	2,227	1034,056	0,478	1,838	0,595
Medias	215,697	1,844	264,605	0,914	3,257	1,118
Altas	163,350	2,048	208,337	0,733	3,048	0,918

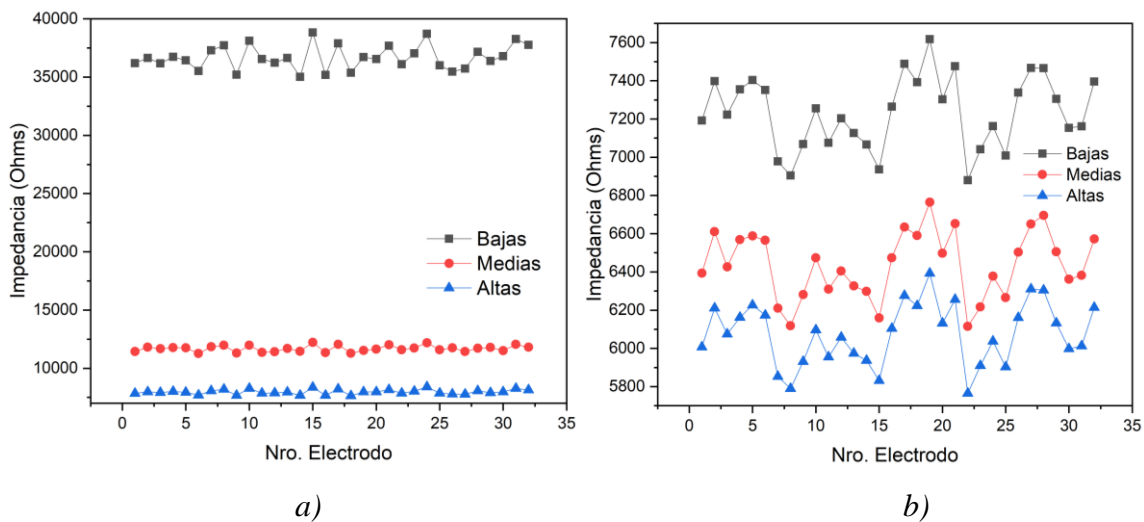


Figura 37. Impedancia Absoluta en cada mama por número de electrodo

Tabla 5 se presentan variaciones de cerca de 2% para la mama no patológica de la paciente, y entre un 1 y 7% de variación de la mama patológica. En la figura 37.a se puede observar que el valor de la impedancia no varía en gran medida en los 3 puntos del espectro, a diferencia de la figura 37.b de la mama patológica, que varía entre los 9k Ohm hasta los 35kOhms aproximadamente.

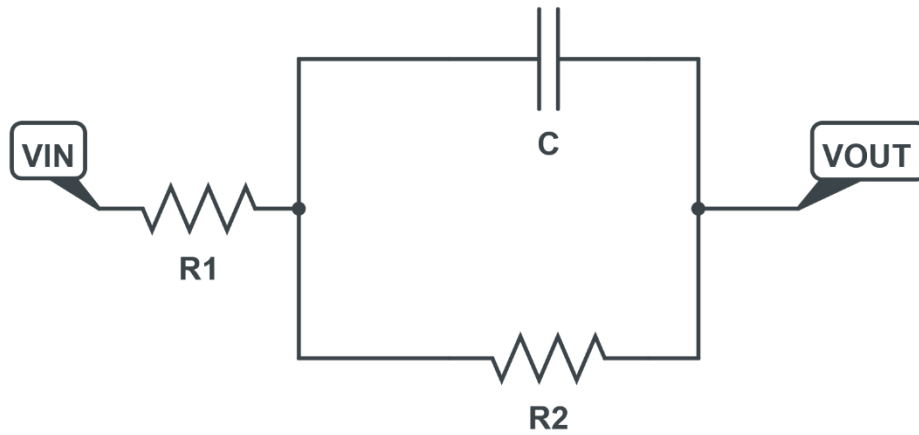


Figura 38. Circuito ideal de tres elementos de Debye en 2RC en Serie

Se tomó el promedio de cada una de las mediciones, debido a que la variación de la impedancia era mínima y no se observaban diferencias significativas en la impedancia que permitieran diferenciar el tejido localmente.

Se determinaron una serie de parámetros adicionales para buscar diferencias entre los tejidos mamarios, y poder determinar diferencias entre las mamas. Cada uno de los espectros de cada mama, pasó por el ajuste de curva usando el gráfico de Nyquist, y ajustado a el circuito equivalente de Debye de Tres elementos en serie 2RC, para este circuito se genera un único arco del cual se pueden determinar diferentes parámetros geométricos como la Resistencia a Bajas frecuencias, Resistencia a Máxima frecuencia, frecuencia característica, capacitancia característica. Así como los mismos parámetros en conductancia y permitividad. Cada uno de estos parámetros se determina. El programa arroja los parámetros R1 resistencia a baja frecuencia, y los componentes resistencias R2 y capacitancia medias y altas frecuencias.

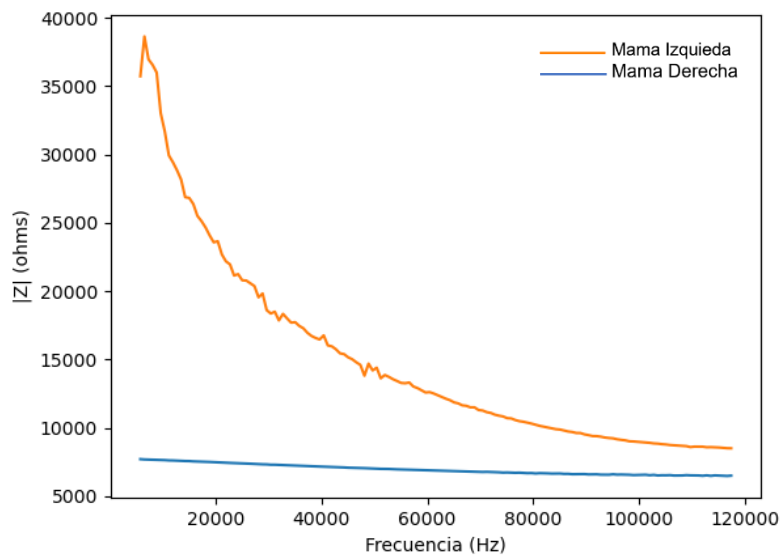


Figura 39. Comparativo Impedancia Paciente Patológica

Se puede observar que existe una gran diferencia entre una mama y el otro en la paciente patológica. La fase de la impedancia en todas las mediciones arrojó un valor negativo con una leve tendencia a aumentar, la mayoría de los datos se mantuvo entre los -15° y los -20° .

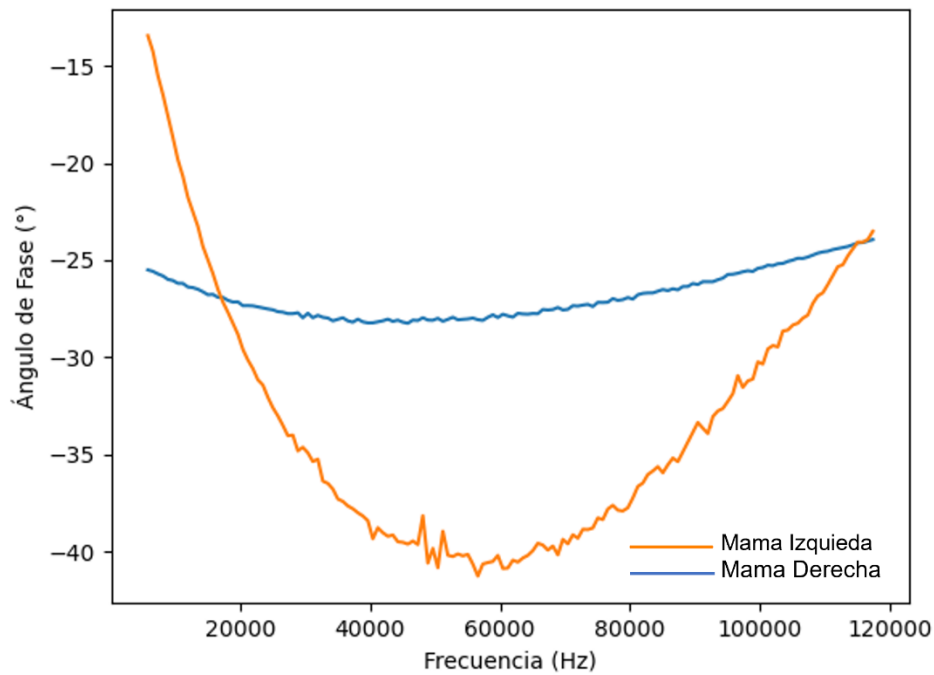


Figura 40. Comparativo Fase Paciente con Patológica

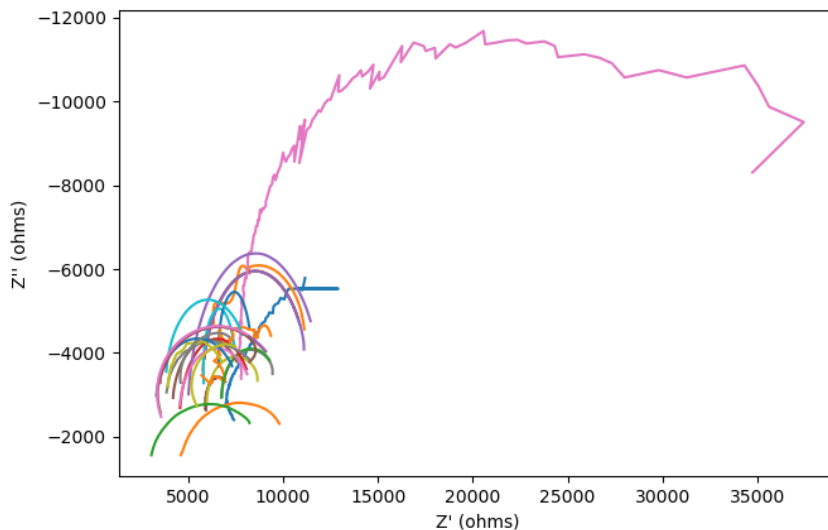


Figura 41. Nyquist Comparativo todas las pacientes

La mayoría de los gráficos de Nyquist, figura 41 de las pacientes se mostraron en la parte real desde los ohmios y mostraron un arco de unos Ohm, aquellas que no presentaron patologías, muy diferente a la muestra 6 que mostraba una notable diferencia con las demás muestras.

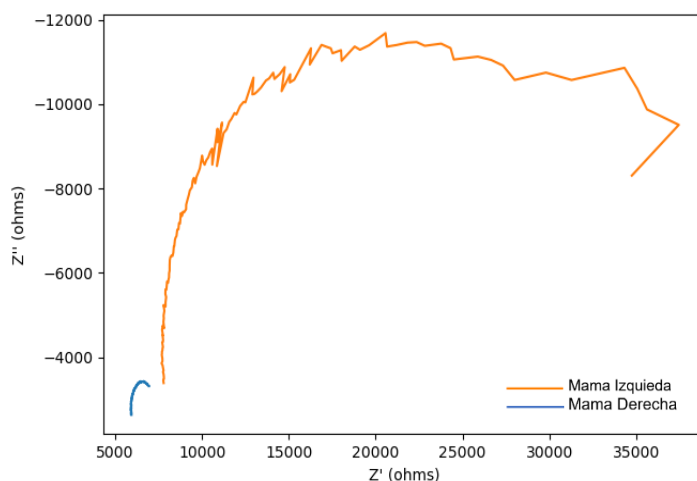


Figura 42. Comparación Mama derecha con mama izquierda paciente patológica.

Es visible en la gráfica anterior que la mama derecha y la mama izquierda presentan una gran diferencia tanto en los valores de la reactancia como en los valores de la resistencia.

Análisis de Espectros

Para realizar el análisis y la individualización de los espectros, se realiza la obtención de parámetros eléctricos del tejido y características geométricas de los espectros, que dan información relevante del comportamiento del tejido. De todos los espectros se determina el parámetro de varianza explicada que permite visualizar cuales parámetros tienen mayor influencia en el análisis del PCA. No se observan agrupaciones en el análisis de espectros por pacientes los puntos de medición, esto mismo ocurre con todas las muestras individuales, entre los espectros de cada electrodo no generan agrupaciones de componentes, por lo que no es posible relacionar los componentes con una clasificación. ver el anexo.

Procede a hacer un análisis de PCA, utilizando el promedio de los espectros de cada mama para garantizar recolectar la mayor cantidad de información por mama. A cada promedio se le determinan los mismos parámetros relacionados a el circuito equivalente, frecuencia característica, capacitancia característica, áreas de los espectros y parámetros geométricos de regresiones hechas a los espectros.

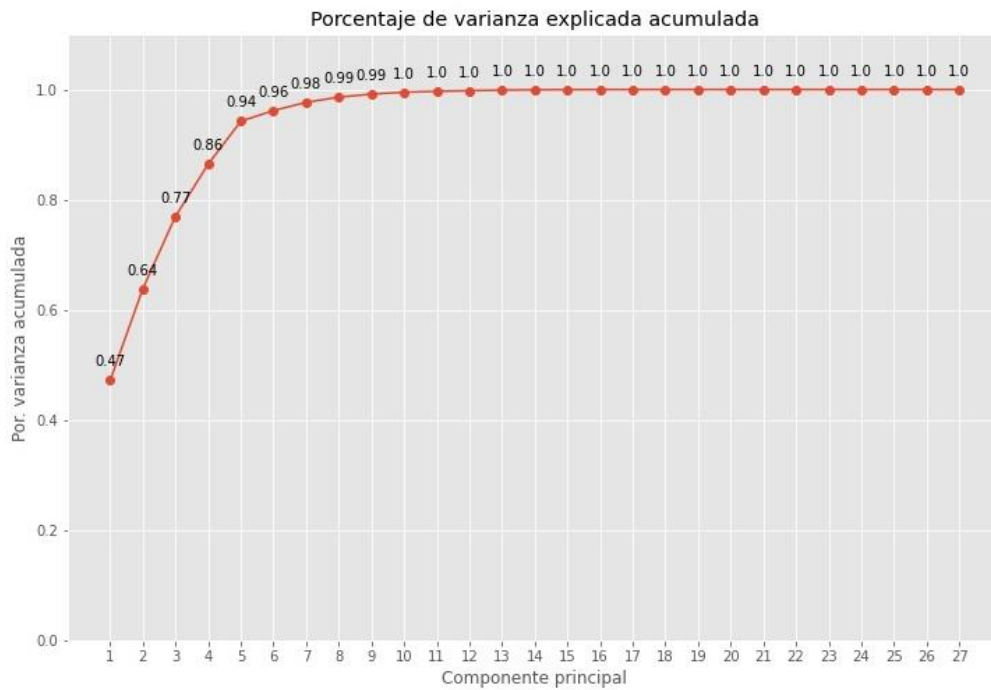


Figura 43. Varianza Explicada Acumulada de EIS de todas las mamas.

En la figura 43 se puede observar los componentes principales que aportan a la variación de información con los promedios de los espectros de impedancia eléctrica aplicada a cada una de las mamas, siendo los 4 primeros componentes los que más información aportan.

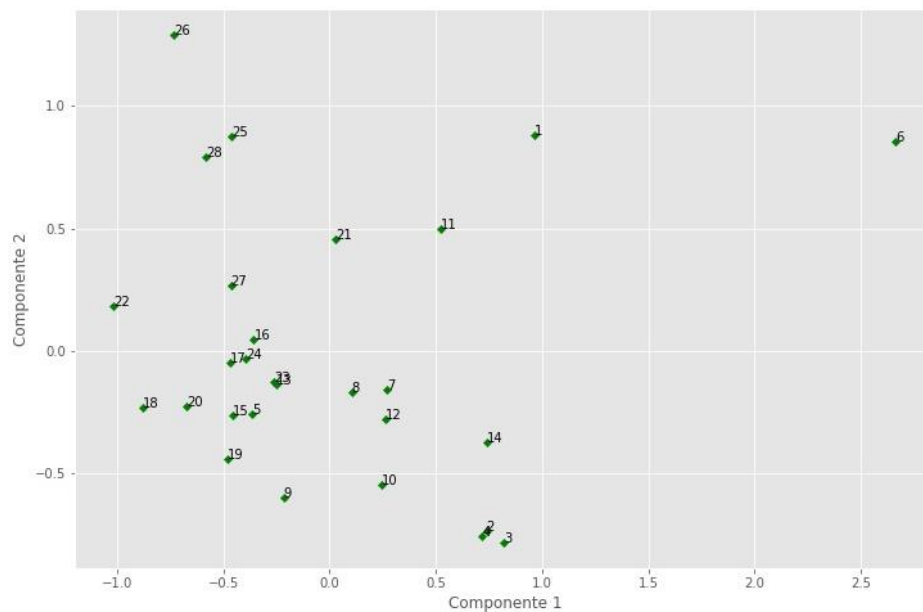


Figura 44. Componente Principal 1 vs Componente Principal 2

La figura 44 muestra la visualización entre la primera componente y la segunda componente, no se observan grandes agrupaciones, sin embargo, la muestra 6 que tiene una varianza bastante alta y está muy aislada del resto de muestras.

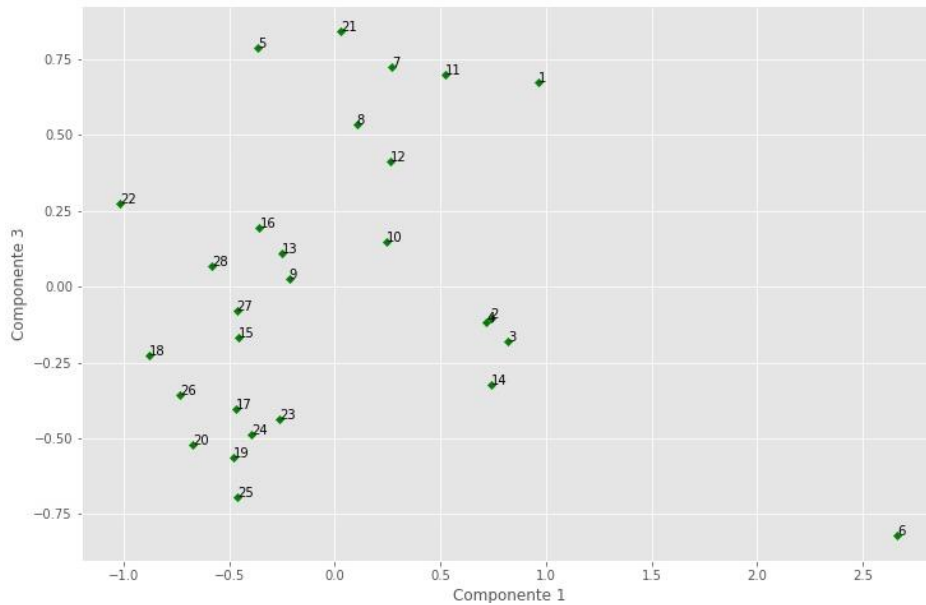


Figura 45. Componente Principal 1 vs Componente Principal 3

La figura 45 muestra la visualización entre la primera componente y la tercera componente, no se observan grandes agrupaciones. sin embargo, la muestra 6 que tiene una varianza bastante alta y está muy aislada del resto de muestras.

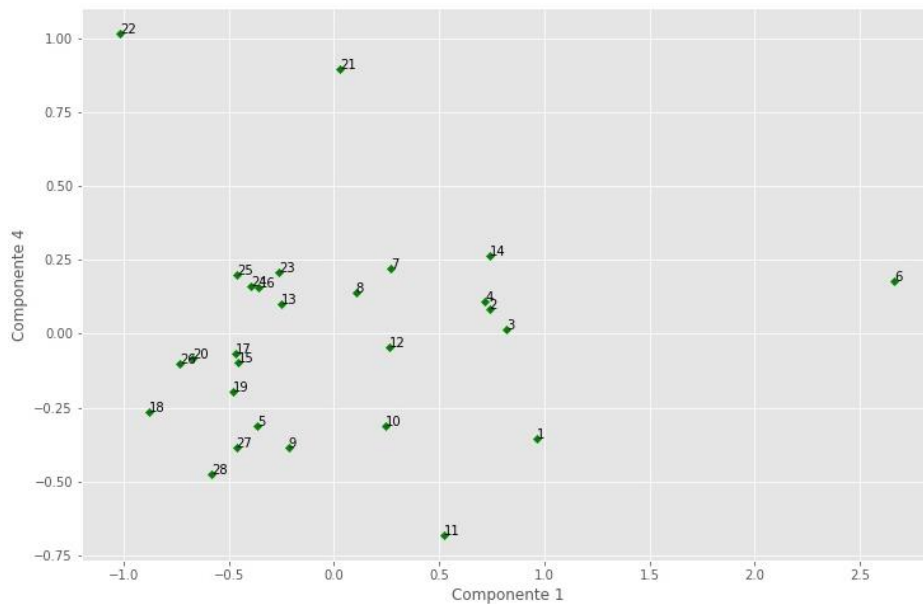


Figura 46. Componente Principal 1 vs Componente Principal 4

La figura 46 muestra la visualización entre la primera componente y la cuarta componente, no se observan grandes agrupaciones. Al igual que con otras componentes la muestra 6 está alejada del resto de componentes. De forma general no se observaron agrupaciones en los componentes esto debido a que posiblemente no exista una gran relación entre las muestras de cada uno de los pacientes se corrobora que la mayoría de las pacientes tienen tejido sano. Sin embargo, se

puede resaltar que la muestra número 6 corresponde a una paciente con patología en su mama izquierdo y a pesar de que no observaron diferencias en el PCA analizado individualmente, se observa una gran diferencia en comparación con las otras muestras, en las figuras 45, 46 y 47 se puede observar que su comportamiento es muy diferente.

Discusión

La utilización de la metodología QFD agilizó mucho el desarrollo de IMBIOEL debido a que permitió visualizar en pasos a seguir cada uno de requerimientos técnicos para el desarrollo de IMBIOEL, además permitió darles prioridad a estas características, dejando de lado las que menos aportaban a el diseño y construcción.

La señal de medida de IMBIOEL es influenciada por los siguientes componentes, cuya configuración debe tenerse en cuenta:

- Es muy importante hacer filtrado de corrientes en cada una de las entradas de potencia de todos los componentes, para el caso se utilizaron en conjunto condensadores cerámicos y electrolíticos. Esto evita la instrucción de corrientes parásitas y en el espectro se elimina un ruido presente entre en el barrido de frecuencias cercanos a los 30kHz.
- Es de mucha importancia la utilización de un potenciómetro digital con un valor bajo de tolerancia inferior a 1%, ya que como es un componente electrónico dinámico, cualquier alteración dentro del barrido de frecuencias perturba totalmente el espectro, sobre todo en las frecuencias más bajas.
- Es necesario establecer un tiempo de asentamiento para la configuración de cada componente electrónico dinámico, incluido el potenciómetro digital, los interruptores dobles y los multiplexores. Con esto nos aseguramos de que están en un estado fijo y no haya perturbación con la medida.

SIBE tiene la capacidad de realizar la calibración con un valor de impedancia conocido similar a la muestra que se va a medir. Sin embargo, si se configura un valor alejado de la impedancia eléctrica, IMBIOEL calibrará a este valor y no se obtendrán valores coherentes. Para la mama siempre se calibró a un valor de impedancia similar para todas las muestras, en todo caso si se pretende utilizar en muestras diferentes debe hacerse la respectiva búsqueda bibliográfica para establecer un valor impedancia de calibración.

En el momento de hacer mediciones en la mama y hacer la multiplicación dentro de los 32 electrodos no se encontraron diferencias muy significativas entre los espectros de cada punto en cada mama. Sin embargo, cuando se utilizaron los espectros promediados de las mamas de cada una de las pacientes se observa que resalta una gran diferencia que la muestra número 6 de una paciente patológica, donde en sus gráficas de PCA el primer componente principal encontrado con sus tres subsecuentes (figuras 45, 46 y 47), estos componentes están relacionados con factores geométricos de los espectros medidos esto es un buen indicador de que IMBIOEL tiene la capacidad de diferenciar tejido patológico.

Conclusiones

1. Se desarrolló un dispositivo con la capacidad de medir impedancia eléctrica en la superficie de la piel de las mamas utilizando una malla electródica que se adapta a la forma semiesférica de la mama.
2. Se desarrolló una herramienta computacional con la capacidad de obtener, procesar espectros de espectroscopía de impedancia eléctrica, y posteriormente realizar un análisis estadístico para determinar características diferenciadoras entre los tejidos patológico y no patológico en las mamas de las pacientes.
3. Se determinaron características diferenciadoras a través del procesamiento digital de información espectral de impedancia eléctrica en los tejidos de mama, que permitieron plantear metodologías para ofrecer soporte en el diagnóstico de cáncer de mama en estados tempranos.
4. Los resultados de funcionamiento tanto del software y del hardware desarrollado en este trabajo, dispositivo portable para la medición de impedancia eléctrica en las mamas (IMBIOEL), sugieren diferencias en las medidas eléctricas obtenidas de las muestras de los tejidos sanos y patológicos de las mamas.

Publicaciones y Participaciones en Eventos

- Registro de Software, SIBE. (13-80-175), registrado el 21-jul-2020. Ministerio del Interior.
- Convocatoria para el fortalecimiento de proyectos de investigación de CTeI en ciencias médicas y de la salud con talento joven e impacto regional, Convocatoria Min Ciencias 850, “Prototipo de dispositivo portátil de impedancia eléctrica con potencial aplicación en el soporte a la detección temprana de cáncer de cuello uterino y mama”. 2019-2021.
- Curso “Fundamentos de Oncología para ingenieros y profesionales de la salud”. Octubre – Noviembre, 2019. Universidad de Caldas.

Trabajos Futuros

- Convocatoria para el fortalecimiento de proyectos en ejecución de CTeI en ciencias de la salud con talento joven e impacto regional. Convocatoria 874. “Metodología para el soporte al diagnóstico médico in vivo de cánceres de cuello uterino y mama en estados tempranos usando las técnicas de espectroscopia óptica de fluorescencia, espectroscopia de impedancia bioeléctrica y termografía infrarroja” Proyecto en Desarrollo.
- Artículo de Investigación. Análisis composicional y de espectroscopía de impedancia eléctrica en el proceso de maduración del aguacate hass producido en los alrededores de Manizales. Artículo en Desarrollo.
- Construcción de una plataforma web con todas las herramientas de SIBE para realizar el análisis de espectros de impedancia y PCA, esto evitaría la descarga del software. Sería compatible con IMBIOEL.
- Automatización del módulo de PCA para separar automáticamente muestras patológicas de muestras sanas y patológicas, se requiere un estudio a gran escala.
- Desarrollar una prueba a de funcionamiento con el rigor necesario para determinar la especificidad y sensibilidad de IMBIOEL.

Bibliografía

- [1] The Global Cancer Observatory, "Globocan World Cancer Report." Accessed: Jan. 19, 2022. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- [2] The Global Cancer Observatory, "Globocan Colombia Cancer Report." Accessed: Jan. 19, 2022. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
- [3] D. T. Caldas, "INFORME EVENTO CANCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO DEPARTAMENTO DE CALDAS AÑO 2018 Responsables :," 2018.
- [4] A. D. Brooks *et al.*, "Modern breast cancer detection: A technological review," *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2009, 2009, doi: 10.1155/2009/902326.
- [5] W. A. Arboleda Ruiz, D. P. Betancurth Loaiza, and L. Á. Correa Ramírez, "Frecuencia de mamografía y examen clínico de mama en mujeres del régimen subsidiado - Manizales (Caldas)," *Revista Hacia la Promoción de la Salud*, vol. 17, no. 2, pp. 125–135, 2012.
- [6] B. RP, "Image guided breast biopsy," *Am J Surg*, vol. 73, pp. 9–11, 1997.
- [7] C. Duarte *et al.*, "Breast cancer in Colombia: a growing challenge for the healthcare system," *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 186, no. 1, pp. 15–24, Apr. 2021, doi: 10.1007/s10549-020-06091-6.
- [8] C. Wiesner, S. Díaz, O. Sánchez, D. Puerto, L. E. Bravo, and R. Murillo, "Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia," *Revista Colombiana de Cancerología*, vol. 24, no. 3, pp. 1–10, 2020.
- [9] S. Velasco, O. Bernal, A. Salazar, J. Romero, Á. Moreno, and X. Díaz, "Disponibilidad de servicios de mamografía en Colombia," *Revista Colombiana de Cancerología*, vol. 18, no. 3, pp. 101–108, 2014, doi: 10.1016/j.rccan.2014.06.001.
- [10] N. E. Arias-Ortiz and E. de Vries, "Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: A population-based study," *Colombia Medica*, vol. 49, no. 1, pp. 63–72, 2018, doi: 10.25100/cm.v49i1.3629.
- [11] K. J. García, J. D. Ocampo, M. del P. Pardo, T. Aguilar, C. A. Ruiz, and A. Castaño, "Calidad de las imágenes, la lectura y el servicio de mamografía en cuatro centros de imagenología de Manizales, Colombia," *Biomédica*, vol. 41, no. 1, pp. 52–64, 2021, doi: 10.7705/biomedica.5135.
- [12] Ministerio de Salud y Protección Social Colombia, "Guía de Práctica Clínica para tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. 2da edición. Guía No 19," no. 19, pp. 1–50, 2017, [Online]. Available: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_cancer_mama/GPC_Ca_mama_Profesionales2aEd.pdf
- [13] H. Fricke and S. Morse, "The electric capacity of tumors of the breast," *The Journal of Cancer Research*, vol. 10, no. 3, pp. 340–376, 1926, doi: 10.1158/jcr.1926.340.
- [14] J. Estrela Da Silva, J. P. Marques De Sá, and J. Jossinet, "Classification of breast tissue by electrical impedance spectroscopy," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 38, no. 1, pp. 26–30, 2000, doi: 10.1007/BF02344684.
- [15] B. H. Brown, "Medical impedance tomography and process impedance tomography: A brief review," *Measurement Science and Technology*, vol. 12, no. 8, pp. 991–996, 2001, doi: 10.1088/0957-0233/12/8/301.

- [16] Z. Haeri, M. Shokoufi, M. Jenab, R. Janzen, and F. Golnaraghi, "Electrical impedance spectroscopy for breast cancer diagnosis: Clinical study," *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, vol. 3, no. 6, 2016, doi: 10.15761/icst.1000212.
- [17] J. H. E. P. David Alejandro Miranda Mercado, Jaime Guillermo Barrero Pérez, "Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopia de impedancia eléctrica," *Rev. Univ. Ind. Santander, Salud*, vol. 38, no. 3, pp. 189–196, 2006, doi: 10.18273/revsal.
- [18] D. A. Miranda, S. P. Corzo, and C. A. González Correa, "Cervical cancer detection by electrical impedance in a Colombian setting," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 434, no. 1, 2013, doi: 10.1088/1742-6596/434/1/012056.
- [19] D. A. Miranda, S. P. Corzo, and C. A. González-Correa, "Early detection of cervical intraepithelial neoplasia in a heterogeneous group of Colombian women using electrical impedance spectroscopy and the Miranda-López algorithm," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 407, no. 1, 2012, doi: 10.1088/1742-6596/407/1/012010.
- [20] M. A. Baños, "LECCIONES de La Mamografía y sus Técnicas," 2009. [Online]. Available: <https://webs.um.es/mab/miwiki/doku.php?id=lecciones>
- [21] M. S. K. C. Center, "Anatomy of the Breast," *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. <https://www.mskcc.org/cancer-care/types/breast/anatomy-breast>
- [22] F. Hassiotou and D. Geddes, "Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge," *Clinical Anatomy*, vol. 26, no. 1, pp. 29–48, 2013, doi: 10.1002/ca.22165.
- [23] The American Cancer Society, "Cancer screening guidelines," *The American Cancer Society*, 2020. <https://www.cancer.org/healthy/find-cancer-early/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer.html>
- [24] S. M. O. G. Grimnes, *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. Elsevier, 2015. doi: 10.1016/c2012-0-06951-7.
- [25] C. Montellano, E. Cardiel, L. Garay, S. Rodriguez, and P. Rogeli, "Development of an electrical impedance tomograph," *CCE 2011 - 2011 8th International Conference on Electrical Engineering, Computing Science and Automatic Control, Program and Abstract Book*, 2011, doi: 10.1109/ICEEE.2011.6106665.
- [26] B. Rigaud, J. P. Morucci, and N. Chauveau, "Bioelectrical impedance techniques in medicine Part I: Bioimpedance measurement second section: Impedance spectrometry," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 24, no. 4–6, pp. 257–351, 1997, doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v24.i4-6.20.
- [27] Ò. Casas, "Contribución a la obtención de imágenes paramétricas en tomografía de impedancia eléctrica para la caracterización de tejidos biológicos," *Ph.D. dissertation*, p. 252, 1998, [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/10803/6344>
- [28] P. K. Grewal, "Multimodality based Tissue Classification Technique for Malignant Anomaly Detection," 2014.
- [29] J. C. Caicedo-Eraso, F. O. Díaz-Arango, and A. Osorio-Alturo, "Espectroscopia de impedancia eléctrica aplicada al control de la calidad en la industria alimentaria," *Ciencia & Tecnología Agropecuaria*, vol. 21, no. 1, pp. 1–20, 2019, doi: 10.21930/rcta.vol21_num1_art:951.
- [30] A. Lamlih, "Design of an Integrated Bioimpedance Measurement System for Chronic Monitoring of Biological Tissue Composition," 2018.
- [31] Amat Rodrigo Joaquín, "Análisis de Componentes Principales (Principal Component Analysis, PCA) y t-SNE," 2017. [Online]. Available: https://www.cienciadedatos.net/documentos/35_principal_component_analysis#t-

- sne%0Ahttps://rstudio-pubs-static.s3.amazonaws.com/287787_79ce0f01d0a941d8a38caffdb209922b.html%23introducción
- [32] AnalogDevices, "Data Sheet - AD5933", [Online]. Available: <http://www.analog.com/media/en/technical-documentation/application-notes/AN-1254.pdf>
- [33] A. Devices, "MSPS 12-Bit Impedance Converter, Network Analyzer," pp. 1–31, 2005, [Online]. Available: www.analog.com
- [34] R. W. Schafer, "What is a savitzky-golay filter?," *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 28, no. 4, pp. 111–117, 2011, doi: 10.1109/MSP.2011.941097.
- [35] P. Virtanen *et al.*, "SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python," *Nature Methods*, vol. 17, no. 3, pp. 261–272, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41592-019-0686-2.
- [36] M. Murbach, B. Gerwe, N. Dawson-Elli, and L. Tsui, "impedance.py: A Python package for electrochemical impedance analysis," *Journal of Open Source Software*, vol. 5, no. 52, p. 2349, Aug. 2020, doi: 10.21105/joss.02349.
- [37] C. E. Pardo, "Estadística descriptiva multivariada," *Estadística descriptiva multivariada*, 2020, doi: 10.36385/fcbog-5-0.
- [38] J. M. Marín, "Análisis de Componentes Principales - Notas de Clase," *Departamento de Estadística. Universidad Carlos III de Madrid. España.*, 2006.
- [39] F. Digilent and I. Specification, "PmodIA™ Reference Manual," pp. 1–5, 2016.
- [40] R. L. Boylestad, *Introducción al análisis de circuitos*. 2004.
- [41] Analog Devices, "AD5933 - Datasheet".
- [42] M. Usach, "AN-1252: How to Configure the AD5933/AD5934," *Analog Devices*, p. 12, 2013, [Online]. Available: <https://www.analog.com/media/en/technical-documentation/application-notes/AN-1252.pdf>
- [43] Microchip, "Single/Dual Digital Potentiometer with SPI™ Interface," *Microchip*, pp. 1–32, 2003.
- [44] M. Islam, "Electrical Impedance Spectroscopy and Tomography: Applications on Plant Characterization," no. December, 2018.
- [45] G. M. LUCIO, "REAL-TIME SENSING SYSTEM TO CHARACTERIZE THE STATE OF RAT STEM CELL CULTURE THROUGH ECIS INTERROGATION," INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY, 2013.
- [46] B. v Nexperia, "74HC4067; 74HCT4067 16-channel analog multiplexer/demultiplexer," no. June, pp. 1–26, 2020.
- [47] E. A. Álvarez, "Elaboración Propia." Manizales, Caldas, Colombia, 2021.
- [48] Texas-Instruments, "Cd74Hc4067 16-Channel Multiplexer/Demultiplexer," no. July, 2003, [Online]. Available: /Bilag/Datablade/CD74HC4067_16ch_multiplexer.pdf
- [49] Worlddata, "Average breast size worldwide," 2016.
- [50] R. Boylestad, "A3.1 INTRODUCCIÓN Resistencia Resistencia A3 A3," *Physics for the IB diploma*, vol. 3, pp. 68–99, 2015, [Online]. Available: http://www.pearsonenespanol.com/docs/librariesprovider5/files_recurso/mcc/boylestad_introduccion_al_analisis_de_circuitos_13e_anexo_03.pdf?sfvrsn=2
- [51] Worlddata, "Average breast size worldwide," 2016.
- [52] S. Grimnes and O. G. Martinsen, "Bioimpedance and Bioelectricity Basics (Biomedical Engineering)," p. 320, 2000, [Online]. Available: <http://www.amazon.com/Bioimpedance-Bioelectricity-Basics-Biomedical-Engineering/dp/0123032601>

- [53] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz," *Physics in medicine & biology*, vol. 41, no. 11, p. 2251, 1996.
- [54] M. Gutierrez-Lopez, J. Prado-Olivarez, J. Diaz-Carmona, C. A. Herrera-Ramírez, J. A. Gutierrez-Gnecchi, and C. G. Medina-Sánchez, "Electrical Impedance-Based Methodology for Locating Carcinoma Emulators on Breast Models," *Journal of Sensors*, vol. 2019, pp. 1–16, May 2019, doi: 10.1155/2019/8587191.