
Desarrollo de sistema no invasivo para el monitoreo de heridas por medio de espectroscopia de impedancia electroquímica

Karla Melissa López Gabriel



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



**Desarrollo de sistema no invasivo para el monitoreo de heridas
por medio de espectroscopia de impedancia electroquímica**

Trabajo de graduación presentado por Karla Melissa López Gabriel
para optar al grado académico de Licenciada en Ingeniería Biomédica

Guatemala,

2024

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA
Facultad de Ingeniería



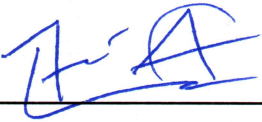
**Desarrollo de sistema no invasivo para el monitoreo de heridas
por medio de espectroscopia de impedancia electroquímica**

Trabajo de graduación presentado por Karla Melissa López Gabriel
para optar al grado académico de Licenciada en Ingeniería Biomédica

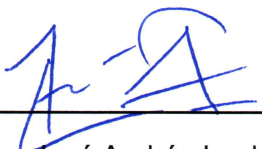
Guatemala,

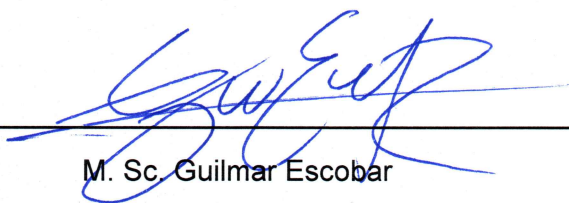
2024


Vo.Bo.:

(f) 
M.Sc. José Andrés Leal

Tribunal Examinador:

(f) 
M. Sc. José Andrés Leal

(f) 
M. Sc. Guilmar Escobar

(f) 
M. Sc. Carlos Esquit

Fecha de aprobación: Guatemala, 13 de enero de 2024

Mi motivación para estudiar Ingeniería Biomédica surgió del deseo de ayudar a mejorar la calidad de vida y salud de las personas usando la ciencia y tecnología. Esta tesis es el resultado de este deseo combinado con mis estudios, investigación, dedicación y motivación de poder contribuir en los métodos de monitoreo en la curación de heridas para la población que padece de heridas crónicas.

Me gustaría expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han sido parte esencial de mi formación en la carrera de Ingeniería Biomédica y en la culminación de mi tesis. Principalmente, agradezco a Dios por ser el pilar fundamental en mi vida. A mis padres, les estoy agradecida por su amor y sabiduría, los cuales me impulsaron a superar de manera positiva cada desafío tanto en mi vida personal como en mi trayectoria universitaria. También agradezco a mi hermana, a quien quiero y admiro profundamente por ser una fuente constante de inspiración para mí. A todo el resto de mi familia, les expreso mi gratitud, ya que han sido fundamentales en este camino.

Adicionalmente agradezco de todo corazón a la Fundación Juan Bautista Gutiérrez por darme la oportunidad de estudiar una carrera universitaria. Estoy profundamente agradecida con Doña Isabelita por haber sido una persona generosa y por su compromiso con la educación. Me gustaría agradecer también a las Coordinadoras de la Fundación por su apoyo y acompañamiento durante estos años.

Agradezco a la Universidad del Valle de Guatemala y a todos mis profesores, en especial al Departamento de Ingeniería Electrónica, Mecatrónica y Biomédica porque gracias a ellos adquirí las habilidades necesarias para crecer académica y profesionalmente. Estoy agradecida de haber conocido a personas increíbles en mis años de universidad que ahora puedo llamar amigos y también a los amigos que ahora puedo llamar familia, les agradezco por su amistad y apoyo en todo momento.

Quiero hacer un agradecimiento especial dirigido a mi ascensor de tesis M.Sc. (Ing.) José Leal, quien aparte de apoyarme en la culminación de mi tesis, fue una guía y fuente de inspiración para crecer como persona e impulsarme a afrontar nuevos retos. También expreso mi agradecimiento a Christa Contreras del Departamento de Bioquímica y Microbiología por su apoyo que fue esencial en este trabajo. Y finalmente, agradezco a Ana Luisa Mendizábal

del Departamento de Química por su comprensión y ayuda en la realización de mi tesis. Espero que esta tesis logre contribuir de manera positiva a la salud y sea una base para futuros proyectos e investigaciones. Una vez más, estoy agradecida con todas las personas que me han apoyado siempre y han confiado en mí.

| | |
|---|------|
| Prefacio | IV |
| Lista de figuras | VIII |
| Lista de cuadros | IX |
| Resumen | X |
| Abstract | XI |
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Antecedentes | 2 |
| 3. Justificación | 4 |
| 4. Objetivos | 6 |
| 4.1. Objetivo general | 6 |
| 4.2. Objetivos específicos | 6 |
| 5. Alcance | 7 |
| 6. Marco teórico | 8 |
| 6.1. Composición del cuerpo y sus características biológicas | 8 |
| 6.1.1. Componentes y composición principal | 8 |
| 6.1.2. Los electrolitos y sus principales funciones | 9 |
| 6.1.3. Conductividad eléctrica de los tejidos | 10 |
| 6.2. Electroodos | 10 |
| 6.2.1. Electroodos para la medición de impedancia | 10 |
| 6.2.2. Interfaz electrodo-electrolito | 10 |
| 6.2.3. Interfaz electrodo-piel | 11 |
| 6.3. Espectroscopia de Impedancia Electroquímica | 12 |
| 6.3.1. Principios de la Espectroscopia de Impedancia Electroquímica | 12 |
| 6.3.2. Circuitos equivalentes | 13 |

| | |
|--|-----------|
| 6.3.3. Diagrama de Bode y Nyquist | 14 |
| 6.4. Curación de heridas | 16 |
| 6.4.1. Proceso de curación de heridas | 16 |
| 6.4.2. Métodos para evaluar la curación de heridas | 16 |
| 6.4.3. Monitoreo por bioimpedancia | 17 |
| 7. Metodología | 19 |
| 7.1. Simulación de circuitos | 19 |
| 7.2. Mediciones en circuitos físicos | 22 |
| 7.3. Mediciones de EIS en solución salina | 25 |
| 7.4. Mediciones en modelo de piel artificial a base de agar | 27 |
| 8. Resultados | 30 |
| 8.1. Análisis y simulación de circuitos en Altium Designer | 30 |
| 8.2. Análisis de los circuitos en físico usando la placa EVAL-AD5940ELCZ | 31 |
| 8.3. Análisis de EIS en solución salina solución salina | 32 |
| 8.4. Análisis en modelo de piel artificial a base de agar | 34 |
| 9. Discusión | 37 |
| 10. Conclusiones | 39 |
| 11. Recomendaciones | 40 |
| 12. Bibliografía | 41 |

| | |
|--|----|
| 1. Composición del cuerpo humano [25]. | 8 |
| 2. Circuito equivalente de la membrana celular [32]. | 10 |
| 3. Mecanismos de inyección de cargas en electrodos [37]. | 11 |
| 4. Modelo equivalente para la interfaz electrodo-piel con electrodos con gel y electrodo secos [36]. | 12 |
| 5. Pasos para adquirir una medición EIS a. Sistema electroquímico b. Señal de perturbación c. Respuesta electroquímica d. Representación gráfica e. Circuito equivalente y modelo [43]. | 13 |
| 6. Circuitos equivalentes a. Circuito equivalente de Norton b. Circuito equivalente de Thévenin [45]. | 14 |
| 7. Modelo de una célula en suspensión y su circuito equivalente [46]. | 14 |
| 8. Diagrama de Bode y Nyquist a. Diagrama de Bode muestra el gráfico de magnitud y fase [46] b. Diagrama de Nyquist para una función de transferencia [49]. | 15 |
| 9. Resultados del análisis de espectroscopia de impedancia a. Diagramas de Nyquist b. Circuito equivalente usado en el estudio c. Diagrama de Bode para el análisis del recubrimiento [51]. | 15 |
| 10. Diagrama del proceso de curación de una herida [53]. | 16 |
| 11. Proceso para medir el área de una herida [55]. | 17 |
| 12. Medición de la resistencia en la cicatrización de heridas [22]. | 18 |
| 13. Configuración de Autolab Dummy Cell 2. | 20 |
| 14. Circuitos de Autolab Dummy Cell 2. | 21 |
| 15. Parámetros para el análisis de barrido AC en Altium. | 21 |
| 16. EVAL-AD5940ELCZ a. Diagrama de bloques b. Placa EVAL-AD5940ELCZ [58]. | 22 |
| 17. Placa EVAL-ADICUP3029. | 23 |
| 18. Placa EVAL-AD5940ELCZ. | 23 |
| 19. Mediciones con la placa EVAL-AD5940ELCZ a. Posición de las pinzas b. Configuración para la medición de impedancia para R_s , C_s y C_s en serie con R_s | 24 |
| 20. Interfaz del software SensorPal. | 24 |

| | |
|--|----|
| 21. Diagrama de la medición en solución salina a. Electrodo de dióxido de iridio b. Electrodo de grafeno. | 26 |
| 22. Dilución gradual para disminuir la concentración. | 27 |
| 23. Preparación del modelo de piel artificial a base de agar. | 27 |
| 24. Modelo de piel artificial a. Posición de los electrodos b. Medición en agar c. Medición en agar con herida d. Medición en agar con herida y solución salina. | 28 |
| 25. Sistema mecánico para la simulación de la curación de una herida a. Medición de impedancia en el sistema de curación de heridas b. Diseño en 3D. | 28 |
| 26. Diagrama y modelo de piel artificial simulando la curación de una herida. a. Medición a 10 mm de distancia. b. Medición a 5 mm de distancia. | 29 |
| 27. Análisis de barrido de frecuencias AC en Altium. | 30 |
| 28. Comparación entre circuito simulado y circuito físico. | 31 |
| 29. Mediciones de magnitud y fase usando la placa EVAL-AD5940ELCZ en el rango de 300 Hz a 100 kHz. | 32 |
| 30. Mediciones de EIS en solución salina. | 33 |
| 31. Mediciones de impedancia a una frecuencia de 10 kHz en ambos electrodos. | 33 |
| 32. Dilución gradual de mayor a menor concentración. | 34 |
| 33. Medición de impedancia en modelo de piel sana a. Modelo de piel sana b. Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz. | 34 |
| 34. Medición de impedancia en modelo de piel herida a. Modelo de piel herida b. Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz. | 35 |
| 35. Medición de impedancia en modelo de piel herida con solución salina a. Modelo de piel herida con solución salina b. Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz. | 35 |
| 36. Medición de impedancia en la curación de una herida. | 36 |

Lista de cuadros

| | |
|---|----|
| 1. Concentración de electrolitos en el plasma [26]. | 9 |
| 2. Configuración de los conectores de placa EVAL-AD5940ELCZ. | 22 |
| 3. Descripción de los conectores del cable cocodrilo a USB | 23 |
| 4. Parámetros utilizados en la medición de impedancia en SensorPal. | 25 |
| 5. Parámetros y cantidades usadas para las soluciones salinas | 26 |
| 6. Valores reales de los componentes usados | 32 |

Las heridas crónicas, son heridas que no completan el proceso de curación, generando complicaciones físicas y emocionales a las personas que lo padecen. En la actualidad, muchas personas a nivel mundial padecen de alguna herida crónica, siendo las más comunes las úlceras por pie diabético, las úlceras de presión y las úlceras venosas. Las heridas crónicas necesitan de un monitoreo constante para evitar más complicaciones y determinar el progreso del tratamiento correspondiente a la gravedad de la herida. El mal manejo en el monitoreo de las heridas puede conllevar a un mayor deterioro y retraso en el proceso de curación.

En este trabajo de investigación se utilizó el kit de evaluación EVAL-AD5940ELCZ para desarrollar un método de monitoreo que permitiera la supervisión del proceso de curación de una herida. Se validó las funciones de la placa EVAL-AD5940ELCZ por medio de circuitos analógicos sencillos con el fin de analizar el comportamiento en la medición de impedancia y su comportamiento en parámetros específicos. Se determinó por medio de los análisis que el rango en el cual trabaja de manera estable la placa en este estudio es de 300 Hz a 100 kHz. Posteriormente, se evaluó la capacidad de medir impedancia de la placa en soluciones salinas a concentraciones distintas empleando dos tipos de electrodos para analizar el comportamiento y la estabilidad de la medición en un medio acuoso. Se determinó que la placa es capaz de realizar mediciones de impedancia en soluciones salinas y se encontró una relación de manera inversa con la concentración de la solución salina y el valor de impedancia de la solución.

Por último, se diseñó un modelo de tejido artificial con agar para realizar las mediciones de espectroscopia de impedancia, creando así un modelo de tejido artificial que permitiera simular piel sana y piel con heridas. Empleando este modelo de tejido artificial se observó los cambios de impedancia por lo que es posible el uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ como método de monitoreo de heridas.

Chronic wounds are wounds that fail to complete the healing process, leading to physical and emotional complications for those who suffer from them. Currently, many people worldwide suffer from chronic wounds, with the most common types being diabetic foot ulcers, pressure ulcers, and venous ulcers. Chronic wounds require constant monitoring to prevent further complications and determine the progress of treatment according to the severity of the wound. Inadequate wound monitoring can result in increased deterioration and delays in the healing process.

In this research work, the EVAL-AD5940ELCZ evaluation kit was used to develop a monitoring method that would allow for the supervision of the healing process of a wound. The functions of the EVAL-AD5940ELCZ board were validated through simple analog circuits to analyze its behavior in impedance measurement and specific parameters. It was determined through these analyses that the board operates stably in this study within the frequency range of 300 Hz to 100 kHz. Subsequently, the board's ability to measure impedance in saline solutions at different concentrations was evaluated using two types of electrodes to assess measurement behavior and stability in an aqueous medium. It was determined that the board is capable of impedance measurements in saline solutions, and an inverse relationship was observed between the saline solution concentration and impedance value of the solution.

Finally, an artificial tissue model with agar was designed to perform impedance stereoscopy measurements, thus creating an artificial tissue model that allowed for simulating healthy skin and skin with wounds. Using this artificial tissue model, impedance changes were observed, so the use of the EVAL-AD5940ELCZ board is possible as a wound monitoring method.

Los análisis por medio de impedancia han permitido desarrollar varios sistemas de medición en el cuerpo como el Análisis de Impedancia Corporal (BIA) y la Espectroscopia de Impedancia Electroquímica (EIS). El Análisis de Impedancia Corporal consiste en medir la composición del cuerpo por medio de las propiedades de los tejidos y la resistencia de estos, con la cual se puede medir la cantidad de grasa, agua, músculo, entre otros aspectos. La Espectroscopia de Impedancia Electroquímica es un método que se emplea para analizar las propiedades de conducción de un sistema electroquímico aplicando una corriente eléctrica para medir la resistencia al flujo de corriente del sistema que se está evaluando.

Mientras tanto, en el área médica las heridas crónicas representan un desafío para el personal médico, además de tener consecuencias desfavorables en el ámbito económico, social y psicológico de las personas que padecen de ellas. Ante el alto riesgo de infección de las heridas durante su proceso de curación, es necesario de un monitoreo activo y constante para evitar posibles complicaciones. Esta evaluación en el tratamiento de heridas se puede dificultar ante la falta de precisión y objetividad de los métodos de evaluación que se usan actualmente, ante esto ha surgido la necesidad de métodos más objetivos y confiables.

El presente trabajo de investigación consiste en evaluar el uso de la espectroscopia de impedancia electroquímica como un método válido para la supervisión del proceso de curación de heridas. Este sistema tiene como objetivo ser un método alternativo, no invasivo y de bajo costo en relación con los sistemas de medición actuales, también se espera que brinde un criterio objetivo en relación con el proceso de curación de heridas. Para ello se validará este sistema de medición de espectroscopia de impedancia por medio de simulaciones y circuitos analógicos sencillos, adicionalmente se realizarán pruebas electroquímicas, primero evaluando la capacidad de medición en soluciones salinas de distintas concentraciones y posteriormente evaluando su capacidad de medición en modelos de tejido artificial, estos modelos permitirán simular piel sana y con heridas. Las mediciones de espectroscopia de impedancia electrónica servirán para evaluar los cambios de impedancia y asegurar que estos pueden ser correlacionados a los cambios en la piel durante la curación de heridas con el objetivo de ofrecer una alternativa de monitoreo.

La medición de la composición corporal es una técnica no invasiva cuya implementación se ha adoptado en distintos campos de la medicina para estudiar y evaluar aspectos como la distribución de tejidos en el cuerpo, la hidratación, la nutrición, la salud en general e incluso se ha utilizado en la detección de enfermedades [1]. El análisis de la composición corporal por medio de impedancia proporciona información valiosa sobre el estado nutricional y posibles alteraciones del cuerpo humano [2]. Se puede evaluar en distintos niveles la composición corporal, los cuales se clasifican en: el nivel molecular, que abarca lo que son cantidades de agua, proteínas y electrolitos; el nivel celular, que se refiere al líquido extracelular; y el nivel tisular que está comprendido por tejidos del cuerpo [3].

Existen diversos métodos para poder estimar la composición corporal y utilizar esta información de forma clínica. Estos se clasifican en el método directo, de criterio e indirecto, en este último método se encuentra el análisis por medio de bioimpedancia [3]. La bioimpedancia es un método no invasivo que consiste en aplicar una corriente eléctrica a un tejido y medir la resistencia al flujo de corriente eléctrica que este presenta [1]. A partir de estas mediciones, se puede calcular por medio de algoritmos complejos la cantidad de agua extracelular e intracelular en el cuerpo, por ende, estimar las diferentes proporciones de tejido óseo, adiposo y muscular [4].

La bioimpedancia varía entre los tipos de tejidos, cada tejido presenta diferentes concentraciones de agua, proteínas, grasas y electrolitos, los cuales determinan su conductividad eléctrica [2][5]. Al ser una técnica que determina la composición del tejido con base en la conductividad eléctrica, se ha usado como alternativa para el monitoreo constante de heridas durante el proceso de curación. Generalmente, las heridas, en especial las crónicas, se supervisan a partir de imágenes y mediciones constantes del tamaño de la herida [6]. Conforme las heridas cicatrizan, se generan distintos tipos de tejidos, por lo que la conductividad eléctrica de la piel varía. Estos cambios de conductividad pueden ser monitoreados por medio de la bioimpedancia, estos resultados pueden utilizarse para proveer una mejor atención y actuar de forma correcta durante el proceso de curación [7].

Las heridas crónicas, como las úlceras, representan un gran desafío al momento de tratar-

las porque necesitan un monitoreo constante y mucha atención personalizada. En promedio, las úlceras tardan de 12 a 13 meses en cerrar, tiempo que puede ser reducido con un cuidado correcto y monitoreo preciso [8]. El uso de la bioimpedancia para el monitoreo constante de heridas en combinación con dispositivos y apósitos capaces de administrar tratamientos a la herida en tiempo real presentan una alternativa prometedora para el monitoreo y tratamiento de las heridas crónicas [9].

Una herida es una lesión o daño a la integridad de un tejido biológico como la piel [10]. Generalmente, se espera que las heridas sanen y pasen por cuatro etapas: **hemostasia**, donde ocurre la coagulación y dura entre 0 a 3 días; **inflamación**, que genera hinchazón y enrojecimiento en la herida por la liberación de citocina y factores de crecimiento y puede durar entre 1 a 25 días; **proliferación**, se refiere a la reepitelización o cierre de la herida que dura igualmente de 1 a 25 días; y **maduración**, que es la última etapa y durar entre 20 a 365 días por el proceso de remodelación de la cicatriz [11]. Existen heridas que no pasan por estas cuatro etapas, haciendo que su proceso de cicatrización no progrese, si permanecen abiertas o no cicatrizan en tres meses, se consideran como heridas crónicas [12].

Dentro de las heridas crónicas, las úlceras diabéticas, úlceras venosas y úlceras por presión son las más frecuentes y difíciles de sanar [8]. Tener una herida de este tipo puede generar varias complicaciones a las personas que lo padecen si no se trata de manera eficiente, como infección en la piel alrededor de la herida, dolor y en varios casos puede conllevar a la amputación de una extremidad [12][13]. Además de tener repercusiones en la salud física de estas personas, también pueden tener efectos psicológicos, generando problemas como depresión, ansiedad o estrés, por la duración en la cicatrización de la herida, el dolor y la inmovilidad. Se estima que al menos el 30 % de los pacientes con heridas crónicas sufren de depresión o ansiedad [14].

Las heridas crónicas afectan al 2.5 % de la población a nivel mundial, genera problemas de salud y tiene efectos significativos en la calidad de vida de las personas [15]. Los pacientes que padecen de diabetes, obesidad o enfermedades crónicas y personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de desarrollar una herida crónica, situación que se estima aumente en las próximas décadas como consecuencia al envejecimiento de la población mundial, la pandemia de diabetes y obesidad que existe actualmente [16]. Los pacientes con diabetes tienen un 25 % de probabilidad de desarrollar una úlcera en el pie, de este porcentaje el 14 % al 24 % tendrán que quitarles la extremidad afectada [17]. Y en los casos con úlceras de pie diabético que se han logrado cicatrizar, el 40 % pueden reaparecer un año después [18].

El tratamiento de heridas representa un impacto económico y social por la alta demanda

de atención, recursos sanitarios y personal médico que se encargan de su cuidado, en Estados Unidos se estima que casi \$50 billones son destinados para los tratamientos [19]. En la actualidad, el método para el control de la curación de las heridas crónicas se basa en la medición del tamaño de la herida y se evalúa por medios visuales [7]. Métodos que son subjetivos, haciendo que el diagnóstico sea especulativo y dependa de la experiencia del médico encargado de la supervisión de la herida [20]. La correcta evaluación de la herida es esencial para determinar el tratamiento que necesita, se estima que al menos el 40 % de las amputaciones causadas por úlceras de pie diabético podría prevenirse con un enfoque en el cuidado de la herida [17] [21].

La supervisión constante de las heridas representa una necesidad en el área de salud, por lo que se han introducido nuevos métodos como el uso de la bioimpedancia. En estudios anteriores se ha usado la bioimpedancia para diagnósticos dermatológicos, por lo que representa un instrumento para el monitoreo de heridas eficaz [6]. La bioimpedancia es un método seguro y no invasivo para evaluar el proceso de cicatrización de una herida, se colocan electrodos sobre la piel alrededor de la herida y se aplica una corriente de alta frecuencia y bajo voltaje. Además, proporciona información respecto a la eficacia de los tratamientos y terapias usadas para la curación de la herida [22] y es un método rentable para el monitoreo a largo plazo de heridas crónicas, lo que permite un mayor control respecto a la cicatrización [6].

La medición de bioimpedancia es un método que por sí solo no es suficiente para lograr comprender en su totalidad el proceso de curación de las heridas crónicas, debido a que la conductividad de la piel dependerá de factores como la hidratación de la piel, las células y el proceso de cicatrización. En este proyecto se busca evaluar con simulaciones, mediciones de circuitos ideales y modelos artificiales de piel, los cambios en las propiedades eléctricas de la piel durante el proceso de curación de heridas a través de mediciones de impedancia. Además, mediante la información obtenida se espera identificar las limitaciones, beneficios y mejoras en el monitoreo de los cambios de impedancia eléctrica en presencia de cortes y heridas con un sistema de bajo costo. A partir de este estudio se espera crear oportunidades para futuras investigaciones e implementaciones de tecnologías en tratamientos de heridas con apósitos y vendajes inteligentes.

4.1. Objetivo general

Desarrollar un método de monitoreo de heridas crónicas no invasivo y de bajo costo por medio de mediciones de espectroscopia de impedancia electroquímica en modelos artificiales de tejido.

4.2. Objetivos específicos

- Familiarizarse con las propiedades y características eléctricas de la piel humana y sus diversas capas.
- Aprender el uso básico de la placa EVAL-AD5940ELCZ y su interfaz de usuario para hacer mediciones de espectroscopia de impedancia en los circuitos.
- Evaluar las capacidades de medición de espectroscopia de impedancia electroquímica de la placa EVAL-AD5940ELCZ utilizando soluciones salinas a diferentes concentraciones.
- Fabricar un modelo de tejido artificial sencillo que permita medir cambios de impedancia con base a la concentración de electrolitos y dimensiones geométricas.
- Desarrollar e implementar un sistema mecánico para simular diversos tamaños de heridas y evaluar los cambios de impedancia.

El presente trabajo consiste en el desarrollo de un método de monitoreo de heridas crónicas, el cual se espera que sea una alternativa no invasiva y de bajo costo en relación con los métodos de monitoreo de heridas crónicas que existen actualmente. En este trabajo se hace uso del kit de evaluación EVAL-AD5940ELCZ, desarrollado por la empresa Analog Devices, Inc., el cual cuenta con varias herramientas para distintas aplicaciones, entre las cuales se encuentra la medición de espectroscopia de impedancia.

Para el desarrollo de este método de monitoreo primero se evaluará el funcionamiento y la capacidad de medir impedancia de la placa EVAL-AD5940ELCZ por medio de distintos circuitos analógicos sencillos, con determinados parámetros para su análisis que se pueden configurar por medio del software SensorPal, una de las herramientas que proporcionan Analog Devices compatible con el kit de evaluación EVAL-AD5940ELCZ para configurar distintos análisis. Posterior a esta evaluación, se realizarán mediciones de impedancia con la placa EVAL-AD5940ELCZ para evaluar la capacidad de medir impedancia electroquímica en soluciones salinas, estas serán disoluciones de cloruro de sodio en agua destilada a diferentes concentraciones, para determinar la relación entre la impedancia de la solución en relación con la cantidad de cloruro de sodio.

Adicionalmente, se realizarán modelos de tejido artificial sencillos variando la concentración de electrolitos para medir los cambios de espectroscopia de impedancia con la placa EVAL-AD5940ELCZ, en estos modelos de tejido artificial no se incorpora el uso de células ni de ningún material biológico. Finalmente, con estos modelos de tejido se espera implementar un sistema mecánico que permite simular heridas de distintos tamaños para monitorear los cambios de impedancia y la relación con las heridas que se realizará a estos tejidos.

6.1. Composición del cuerpo y sus características biológicas

6.1.1. Componentes y composición principal

El análisis de la composición del cuerpo es una manera de conocer los diferentes componentes del cuerpo y la forma en que se divide. La masa corporal se divide en dos tipos de masa, la masa grasa que se refiere al tejido adiposo y la masa libre de grasa que se compone de músculos, huesos, órganos, ligamentos, tendones y líquidos corporales [5]. Entre los líquidos corporales se encuentra principalmente el agua, electrolitos y algunos nutrientes, los seres humanos adultos tienen aproximadamente un 55 % a 65 % de agua en su masa corporal como se puede apreciar en la Figura 1. La forma en que se distribuye el líquido del cuerpo es en líquido intracelular y líquido extracelular [23][24].

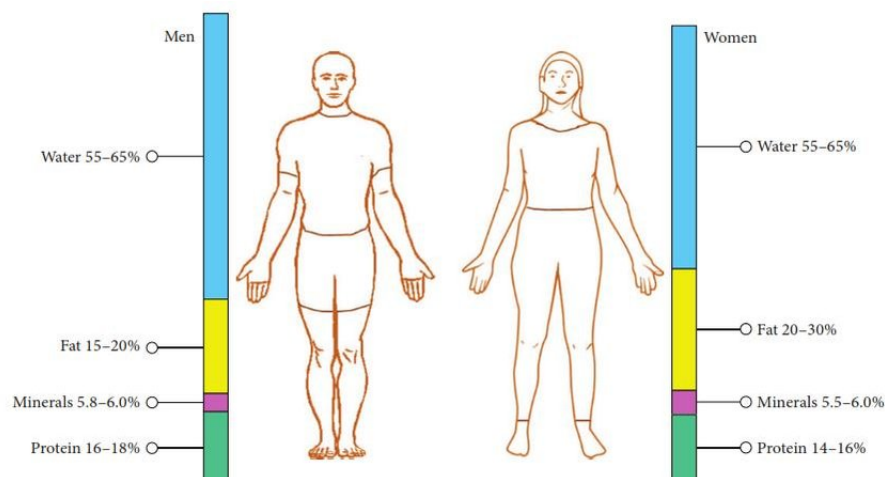


Figura 1: Composición del cuerpo humano [25].

El líquido intracelular se encuentra en las células, contiene la masa citoplasmática que tiene como límite la membrana celular, donde ocurren distintos procesos celulares y reacciones químicas, representa el 40 % del peso corporal total. El líquido extracelular se encuentra fuera de las células, este a su vez se subdivide en fluido intravascular, como el plasma y fluido intersticial o líquido tisular, que es el líquido que se encuentran entre las células [23] [24] [26]. Los electrolitos se encuentran tanto en el líquido intracelular como el extracelular, permiten la homeostasis en los líquidos del cuerpo y facilita la transmisión de señales eléctricas entre células [27].

6.1.2. Los electrolitos y sus principales funciones

Los electrolitos son compuestos químicos que forman iones positivos y negativos en solución [28]. Los electrolitos son fundamentales para el funcionamiento celular, además tienen la capacidad de conducir una corriente eléctrica y generar potenciales de acción entre los nervios y músculos [27] [29]. El sodio, potasio, cloruro, magnesio, calcio y fosfato son algunos de los electrolitos importantes y en su mayoría el cuerpo los obtiene a través de ingesta de alimentación [29].

Cuando los electrolitos se disuelven en agua, creando una solución acuosa, estos se disocian en iones que quedan dispersos entre las moléculas de agua, la carga del ion resulta de la pérdida o ganancia de uno o más electrones generando cargas negativas y positivas lo que permite la conducción eléctrica [28] [26]. Los electrolitos con cargas positivas se les conoce como cationes por ejemplo el sodio (Na^+) y potasio (K^+) y los electrolitos con carga negativa se les conocen como aniones por ejemplo el cloruro (Cl^-) y el bicarbonato (HCO_3^-) [26]. En el líquido extracelular, el catión principal es el sodio y el anión principal es el cloruro, en cuanto al líquido intracelular el principal ion es el potasio [27]. En el Cuadro 1, se muestra una distribución aproximada de los electrolitos en el plasma y el fluido intracelular.

Cuadro 1: Concentración de electrolitos en el plasma [26].

| Electrolitos en el plasma | | Electrolitos en el líquido intracelular | |
|---------------------------|-----------------------|---|-----------------------|
| Electrolitos | Concentración (mEq/L) | Electrolitos | Concentración (mEq/L) |
| Cationes | | Cationes | |
| Sodio | 142 | Potasio | 150 |
| Potasio | 5 | Magnesio | 40 |
| Calcio | 5 | Sodio | 10 |
| Magnesio | 2 | Total de cationes | 200 |
| Total de cationes | 154 | | |
| Aniones | | Aniones | |
| Cloruro | 103 | Cloruro | 103 |
| Bicarbonato | 26 | Fosfato y Sulfato | 150 |
| Fosfato | 2 | Bicarbonato | 10 |
| Sulfato | 1 | Proteinato | 40 |
| Ácidos orgánicos | 5 | Total de aniones | 200 |
| Proteinato | 17 | | |
| Total de aniones | 154 | | |

6.1.3. Conductividad eléctrica de los tejidos

En los tejidos humanos la conductividad eléctrica está relacionada con la concentración de agua y los electrolitos en los fluidos intra y extracelular, por lo que la conductividad de los tejidos tiene propiedades diferentes [30]. El tejido humano se puede modelar de manera simplificada como un conjunto de células suspendidas en un medio acuoso o solución salina, que representa el líquido intersticial, para describir la conducción eléctrica de las células [31]. Los circuitos equivalentes permiten modelar el sistema de manera que se obtengan señales y mediciones parecidas con el fin de aprender sobre las propiedades conductivas, el circuito de la Figura 2 presenta un modelo equivalente para la membrana celular donde la bicapa lipídica se representa como un capacitor y los canales iónicos como una resistencia [32].

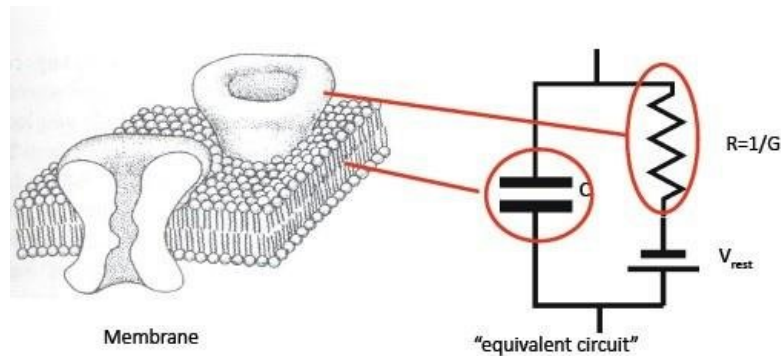


Figura 2: Circuito equivalente de la membrana celular [32].

6.2. Electrodo

6.2.1. Electrodo para la medición de impedancia

La estereoscopia de impedancia es un método que se usa para medir las propiedades eléctricas de un material, de manera no invasiva, para la medición de estas propiedades se usan los electrodos, por medio de los electrodos se puede aplicar una señal en la superficie de un material o captar una señal. Por lo general se usa el método de dos electrodos para hacer las mediciones, donde uno se usa como ánodo y el otro como cátodo [33]. En el método de dos electrodos, estos dependen mucho del contacto con el tejido, el tamaño y la posición de los electrodos. La forma en la que se mide la impedancia usando dos electrodos es que en uno se inyecta una corriente eléctrica y luego se mide el voltaje diferencial entre ambos electrodos [34].

6.2.2. Interfaz electrodo-electrolito

En los sistemas electroquímicos, se preocupan por los procesos y factores que afectan el transporte de carga a través de la interfaz entre fases químicas, esto se puede representar como un electrodo y un electrolito donde el electrodo es un conductor electrónico y un

electrolito es un conductor iónico [35]. En la interfaz electrodo-electrolito ocurre una reacción química de óxido-reducción donde el electrolito reacciona con el electrodo, generando una transferencia de electrones [35] [36]. El intercambio de cargas se puede dar por medio de reacciones capacitivas, en las que no ocurren intercambio de electrones y reacciones farádicas, donde los electrones generan reacciones electroquímicas. En la Figura 3 se muestran tres tipos de mecanismos por los que los electrodos de estimulación inyectan carga, el primero es sobre inyección de carga capacitiva, este ocurre cuando se aplica un campo eléctrico a un electrodo de nitrato de titanio (TiN), provocando la formación de una capa eléctrica doble en la que los iones se acumulan en la superficie del electrodo; inyección de carga farádica, ocurre cuando se aplica un campo eléctrico a un electrodo que es susceptible a experimentar una reacción redox, haciendo que cambie su estado de oxidación por lo que puede liberar o almacenar cargas como los electrodos de dióxido de iridio (IrO₂); e inyección de carga pseudocapacitiva, que es una combinación de las inyecciones de carga capacitiva y farádica, ocurre cuando se aplica un campo de doble capa eléctrica y susceptible a una reacción redox como un electrodo de platino (Pt) [37].

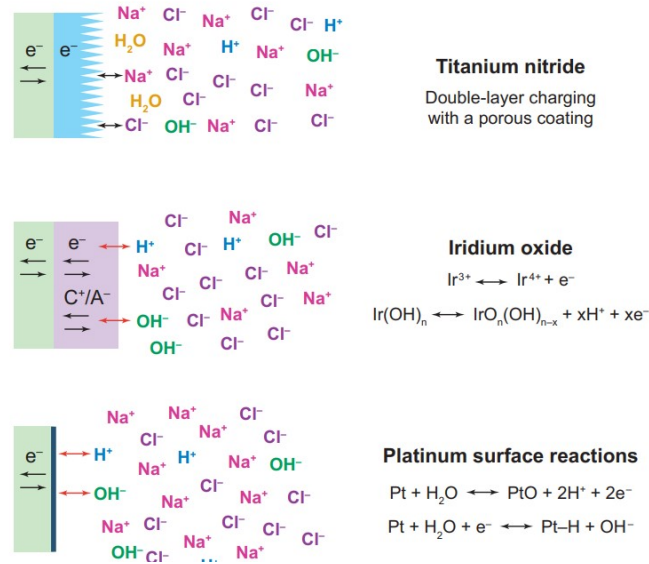


Figura 3: Mecanismos de inyección de cargas en electrodos [37].

6.2.3. Interfaz electrodo-piel

En la Figura 4 se muestra el circuito equivalente para modelar las características de los electrodos metálicos en la interfaz piel-electrodo. La piel cuenta con tres capas principales, las cuales son hipodermis, dermis y epidermis, la hipodermis es la capa más profunda y la epidermis es la capa superior [38]. La epidermis es la capa más externa, es un epitelio multicapa que está compuesto en su mayoría por queratinocitos, además su capa granular, se encuentra formada por células muertas [39]. En la Figura 4 se muestra de lado izquierdo el electrodo con gel donde se agrega R_g que es la resistencia del material del gel. En el lado derecho se muestra el modelo del electrodo seco, en el diagrama se agregan R_i y C_i para representar la interacción electrodo-piel, esta interacción puede ser afectada por el contacto entre electrodo-piel, presión de contacto, células muertas en la superficie de la piel y humedad

36 40.

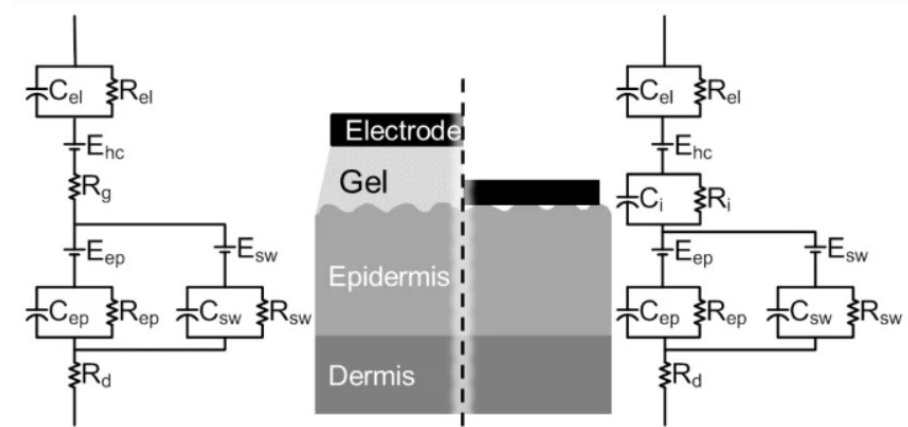


Figura 4: Modelo equivalente para la interfaz electrodo-piel con electrodos con gel y electrodo secos [36].

El modelo de la interfaz electrodo-piel (Figura 4) muestra que el electrodo seco al no tener la presencia de un electrolito, el contacto con la piel no es uniforme porque permite la presencia de burbujas de aire entre la interacción de la piel con el electrodo. En este caso la humedad o sudor, actuarán como un electrolito por lo que la interfaz puede variar. Entre los artefactos que se pueden encontrar en la interfaz electrodo-piel, el movimiento es uno de los principales, el movimiento genera un cambio en el potencial de la epidermis, por la deformación de la piel al ser estirada o presionada. Entre el electrodo seco y de gel, este último sufre menor impacto ante el movimiento por el gel conductor que el electrodo seco porque el área de contacto con la piel puede cambiar y genera artefactos en la concentración de iones en el electrodo [36].

6.3. Espectroscopia de Impedancia Electroquímica

6.3.1. Principios de la Espectroscopia de Impedancia Electroquímica

La Espectroscopia de Impedancia Electroquímica (EIS) es una técnica que se usa para el análisis y caracterización biológica. Se usa para estudiar las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos y mide la respuesta ante el flujo de corriente, se puede aplicar distintas frecuencias para caracterizar propiedades físicas y las muestras biológicas [41]. Por medio de la espectroscopia de impedancia electroquímica se puede detectar enfermedades, monitorear células y reconocimiento de anticuerpos y antígenos, la estandarización de parámetros aun presenta limitaciones en esta tecnología, pero tiene un alto potencial para usos médicos [42].

En la Figura 5 se muestran los pasos para realizar una medición de espectroscopia de impedancia electroquímica para estudiar las propiedades electroquímicas de un sistema, donde se muestra el sistema electroquímico con un electrodo de trabajo (WE), un electrodo de auxiliar (CE) y un electrodo de referencia (RE), en el que se aplica un potencial. En la misma imagen se observa la señal de perturbación y la respuesta electroquímica del sistema

en el que se aplicó un potencial con una amplitud pequeña a diferentes frecuencias para excitar el sistema electroquímico y obtener información sobre la impedancia del sistema. Además, se muestra la representación gráfica de los datos obtenidos de la impedancia mediante un diagrama de Nyquist y Bode, también se muestra el circuito equivalente con el que se representa e interpreta la información obtenida de la respuesta [43].

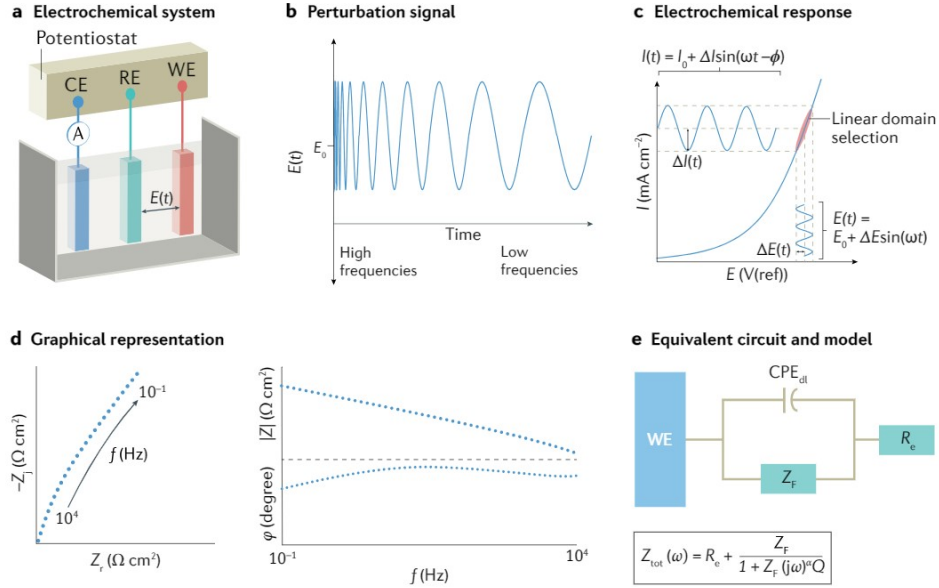


Figura 5: Pasos para adquirir una medición EIS **a.** Sistema electroquímico **b.** Señal de perturbación **c.** Respuesta electroquímica **d.** Representación gráfica **e.** Circuito equivalente y modelo [43].

6.3.2. Circuitos equivalentes

Los circuitos equivalentes se usan generalmente con el fin de describir el funcionamiento de un circuito más complejo y explicar de manera simplificada análisis de muchos circuitos lineales. El circuito equivalente permite efectuar algunos cálculos de tensión, corriente y potencia de manera más rápida que con el circuito original [44]. Para el análisis de circuitos lineales se usan dos técnicas para simplificar circuitos, estas se conocen como circuitos equivalentes de Thévenin y Norton. Con el teorema de Thévenin se obtiene el circuito equivalente compuesto por una fuente de tensión independiente en serie con una resistencia, como se muestra en la Figura 6 y el teorema de Norton se obtiene un equivalente compuesto por una fuente de corriente independiente en paralelo con una resistencia, como se muestra en la Figura 6 [44] [45].

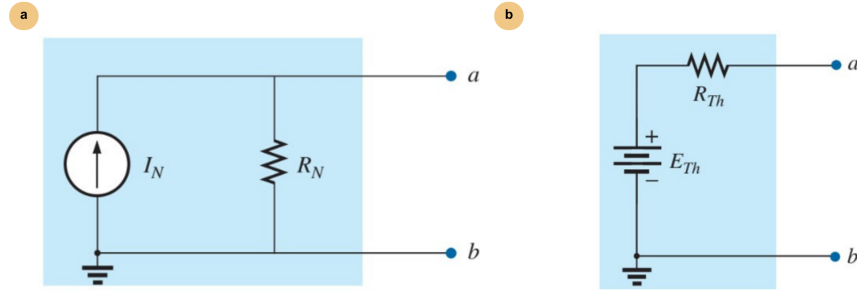


Figura 6: Circuitos equivalentes **a.** Circuito equivalente de Norton **b.** Circuito equivalente de Thévenin [45].

Los circuitos equivalentes también se emplean para crear modelos de tejidos biológicos, las propiedades eléctricas de los tejidos se pueden evaluar usando un circuito eléctrico y usar espectroscopia de impedancia eléctrica para medir la conductividad [46] [47]. En la Figura 7 se muestra un modelo de una célula en suspensión, en este modelo la membrana celular es equivalente a capacitores C_m en serie con el citoplasma que equivale a una resistencia R_s y se conectan en serie con a una resistencia R_{dl} y capacitor C_{dl} en paralelo que equivale al líquido extracelular [46].

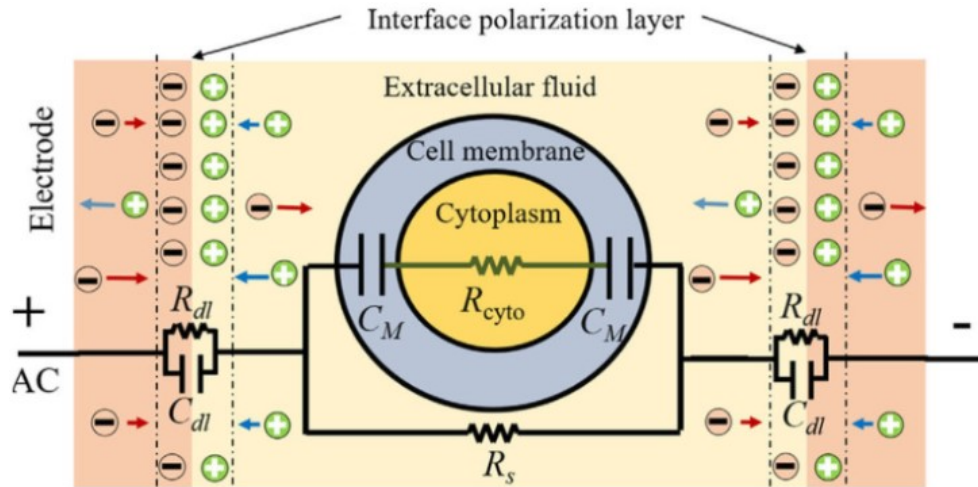


Figura 7: Modelo de una célula en suspensión y su circuito equivalente [46].

6.3.3. Diagrama de Bode y Nyquist

En el análisis de los circuitos se puede usar distintas herramientas como son las gráficas para analizar el comportamiento del circuito, el diagrama de Bode o diagrama Logarítmico muestra la respuesta a distintas frecuencias de un sistema, las curvas que se obtienen son la magnitud (decibels) de la función de transferencia y el ángulo de fase (grados) [48], en la Figura 8 se muestra un resultado típico del diagrama de Bode. Otro diagrama es el diagrama Nyquist se basa en una gráfica polar y representa la respuesta de la frecuencia de un sistema

complejo y permite analizar la estabilidad del sistema [49] [50], en la Figura 8 se muestra un ejemplo de este diagrama. Resultado típico de un diagrama de Bode donde el ancho de banda (*Bandwidth*) representa la dispersión entre frecuencias y (*Mp*) la resonancia máxima.

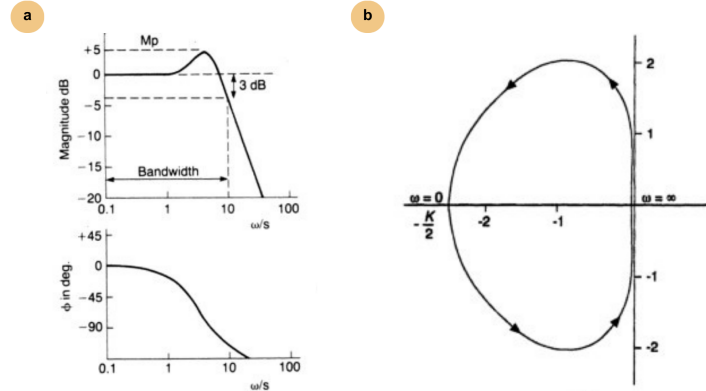


Figura 8: Diagrama de Bode y Nyquist **a**. Diagrama de Bode muestra el gráfico de magnitud y fase [46] **b**. Diagrama de Nyquist para una función de transferencia [49].

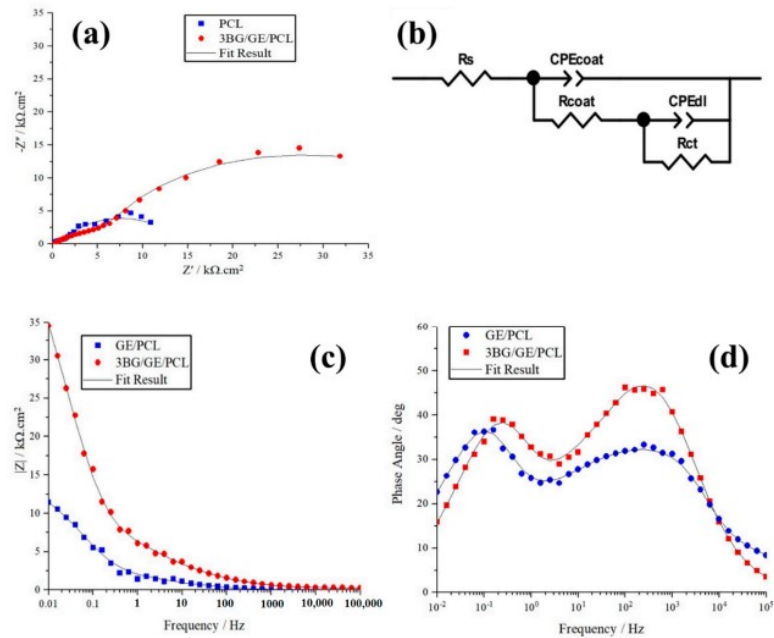


Figura 9: Resultados del análisis de espectroscopia de impedancia **a**. Diagramas de Nyquist **b**. Circuito equivalente usado en el estudio **c**. Diagrama de Bode para el análisis del recubrimiento [51].

En la Figura 9 muestra un ejemplo del uso de los diagramas de Nyquist y Bode para analizar la respuesta eléctrica por medio de la espectroscopia de impedancia, en este estudio [51] se realizó una modificación a la superficie de un implante de acero inoxidable y se hizo un revestimiento con biovidrio/gelatina/policaprolactona. Se usó la espectroscopia de impedancia para estudiar la respuesta al sistema electroquímico, en los diagramas de Bode

y Nyquist se graficó la respuesta de la impedancia del sistema a diferentes frecuencias.

6.4. Curación de heridas

6.4.1. Proceso de curación de heridas

El proceso de curación de una herida sigue un proceso dividido en 4 etapas que son hemostasia, inflamación, proliferación y maduración, como en la Figura 10, este proceso se espera que tengan todas las heridas y dure entre 4 a 6 semanas. 11 52. En algunos casos, el proceso de curación no sigue estas 4 etapas y generalmente se quedan en la etapa de inflamación, haciendo que la herida permanezca abierta por más tiempo del esperado, aumentando el riesgo de infección 11 12. Las heridas crónicas son las heridas que no pasan por el proceso normal de curación, tardan más tiempo en sanar y dependiendo del tratamiento puede llegar a empeorar, afectando los tejidos alrededor, causando dolor, infección y mal olor 8 12. Entre las principales heridas crónicas se encuentran lo que son las úlceras, estas pueden ser úlceras diabéticas, venosas y por presión 8.

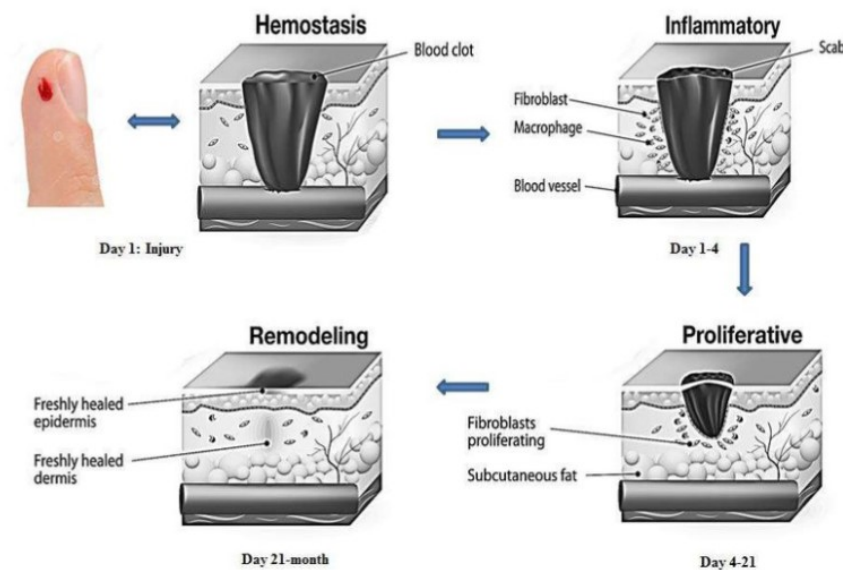


Figura 10: Diagrama del proceso de curación de una herida 53.

En la etapa Hemostasia (*Hemostasis*) se da la coagulación; Inflamación (*inflammatory*) hay enrojecimiento e hinchazón en la zona de la herida; Proliferación (*Proliferative*) se cierra la herida; y Cicatrización (*Remodeling*) es la remodelación de la cicatriz.

6.4.2. Métodos para evaluar la curación de heridas

Los principales métodos que se utilizan para supervisar las heridas crónicas se basan en un análisis realizado por el personal médico encargado del paciente, se caracteriza por ser

un diagnóstico subjetivo porque depende del punto de vista del encargado de supervisar la herida para determinar el proceso de curación y el tratamiento que necesita [6]. Existen otros métodos de monitoreo para la curación de heridas que se basa en trazar o calcar la herida sobre una película de plástico cuadriculada con el fin de medir el área de la herida como se muestra en la Figura 11, este método a pesar de que es cuantitativo con el que se obtiene el área de la herida, no es preciso porque no mide la profundidad de la herida ni los cambios de tejido [54].



Figura 11: Proceso para medir el área de una herida [55].

6.4.3. Monitoreo por bioimpedancia

La bioimpedancia es un método innovador y no invasivo que consiste en aplicar una corriente eléctrica a un tejido biológico y medir la resistencia al flujo de corriente eléctrica que este presenta para determinar su composición [1]. El análisis de bioimpedancia (BIA) es una técnica que mide la capacidad de un tejido de oponerse al flujo de corriente eléctrica a diferentes frecuencias, para medir la composición corporal, el líquido extracelular y la masa corporal [56].

Este método de monitoreo para la curación de heridas brinda una alternativa no invasiva para la evaluación y medición de la herida, proporcionar datos en tiempo real y tener un mejor conocimiento de que tratamiento es el adecuado para la herida. El monitoreo constante permite que se detecten las complicaciones en una etapa temprana para optimizar el diagnóstico y reducir daños [57]. En el proceso de curación de una herida existen distintos tejidos que se van formando, estos cambios de conductividad pueden ser detectados por medio de bioimpedancia permiten tener una medida cuantificable para comparar el progreso de la herida y brindar la atención necesaria [7].

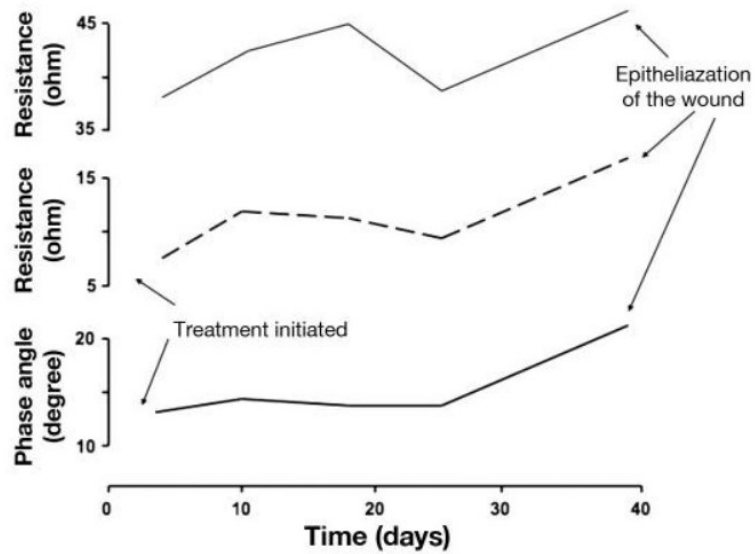


Figura 12: Medición de la resistencia en la cicatrización de heridas [22].

En la Figura [12] se muestra los resultados del monitoreo de curación de una herida de 19 mm de largo, 17 mm de ancho y 2 mm de profundidad con bioimpedancia desde el inicio de la herida hasta la etapa de epitelización. Durante el proceso de curación se nota un cambio en la resistencia del tejido al igual que hubo un aumento en el crecimiento celular. Este método de monitoreo de heridas es una técnica prometedora no invasiva para describir los cambios celulares durante este proceso y vigilar de manera más eficiente su tratamiento [22].

La metodología descrita a continuación tiene como objetivo validar el desarrollo de un método de monitoreo de heridas no invasivo mediante mediciones de espectroscopia de impedancia electroquímica usando la placa EVAL-AD5940ELCZ (Analog Devices, MA, USA). Este capítulo se divide en cuatro secciones en las que se proporciona una descripción detallada de las acciones llevadas a cabo, iniciando con la simulación de circuitos, seguido del uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ para la medición de circuitos físicos, la medición de impedancia en solución salina y, por último, pruebas usando un modelo de piel a base de agar para la simulación de piel y la curación de una herida usando en conjunto un sistema mecánico.

7.1. Simulación de circuitos

Los circuitos seleccionados para la simulación se escogieron con base en las distintas configuraciones que se pueden encontrar en el dispositivo Autolab Dummy Cell 2 (Metrohm Autolab B.V., Filderstadt, Alemania), el cual es un dispositivo que se utiliza para comprobar la funcionalidad de potencióstatos de alta precisión. Para evaluar la funcionalidad de la placa EVAL-AD5940ELCZ, primero se simularon cuatro diferentes configuraciones que se detallan en la Figura 13. Donde se puede apreciar que de lado izquierdo se encuentran las configuraciones en el dispositivo Autolab Dummy Cell 2 utilizadas en la evaluación del funcionamiento con la placa EVAL-AD5940ELCZ, donde el conector rojo es el electrodo de trabajo, *working electrode* (WE), y el electrodo azul es el electrodo auxiliar, *counter electrode* (CE).

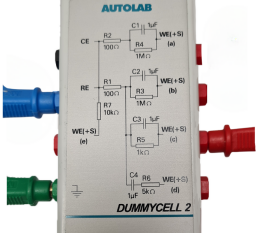
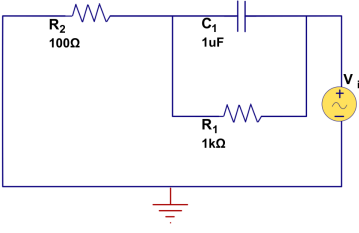
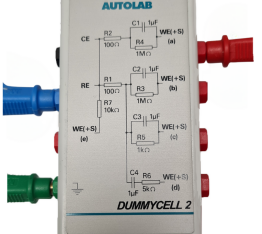
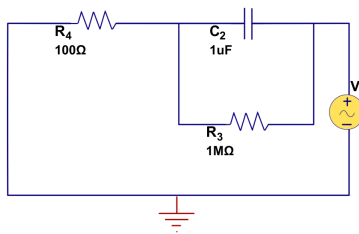
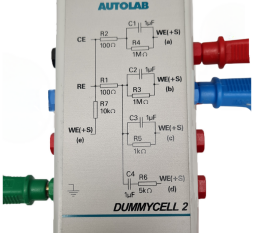
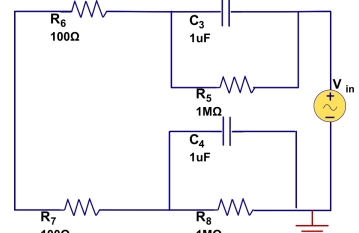
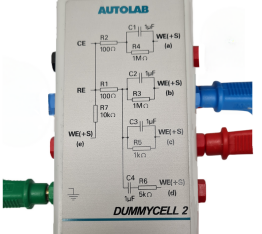
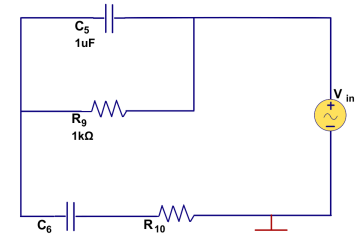
| No. | Circuito | Esquemático |
|-----|---|--|
| 1 |  |  |
| 2 |  |  |
| 3 |  |  |
| 4 |  |  |

Figura 13: Configuración de Autolab Dummy Cell 2.

En la Figura 14 se muestran los circuitos presentados en la Figura 13 de las cuatro distintas configuraciones, en la misma imagen se incluyen el diagrama de Bode y Nyquist para cada uno de los circuitos, mostrando una representación gráfica de la respuesta del sistema enfatizando principalmente la forma y la tendencia general. Con esta representación de la señal en cada diagrama se puede tener una idea del comportamiento del circuito respecto a la frecuencia y conocer información sobre la estabilidad del sistema.

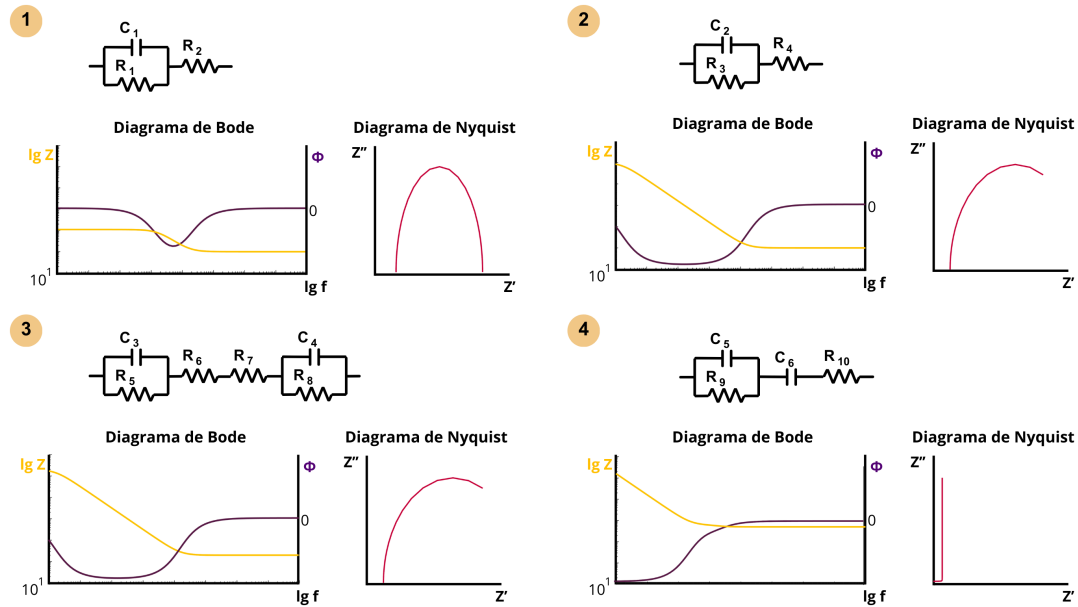


Figura 14: Circuitos de Autolab Dummy Cell 2.

Se utilizó el programa Altium Designer 20.1.12 (Altium, CA, USA) para la simulación de los circuitos detallados en la Figura 13. Altium Designer es un software de diseño de circuitos que cuenta con una herramienta de simulación SPICE, que está integrado directamente en el editor de esquemáticos. Cada elemento de un circuito se representa con un modelo matemático el cual permite realizar una serie de análisis y experimentos de alta confiabilidad. El simulador de circuito en Altium Designer cuenta con distintos análisis entre los cuales se encuentra el análisis de barrido AC. Este tipo de análisis se implementó en cada uno de los circuitos detallados anteriormente para poder simular su comportamiento y respuesta al variar la frecuencia de entrada. En la Figura 15 se detallan los parámetros utilizados para el análisis de barrido AC haciendo la medición por medio de décadas, iniciando con una frecuencia de 0.1 Hz hasta 10 MHz definiendo 100 puntos para la medición y toma de datos.

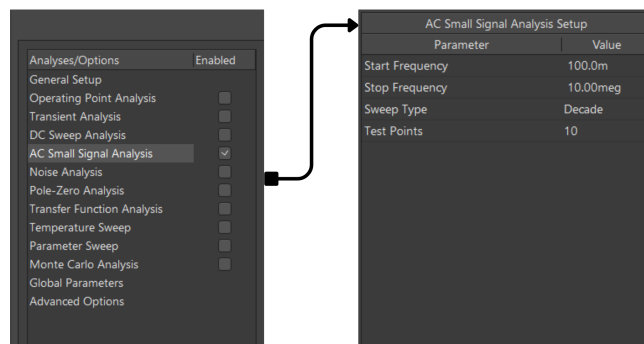


Figura 15: Parámetros para el análisis de barrido AC en Altium.

7.2. Mediciones en circuitos físicos

EVAL-AD5940ELCZ es una placa de evaluación diseñada por Analog Devices, es un sistema analógico de alta precisión diseñado para medir la respuesta de corriente, voltaje e impedancia de un sensor, también está diseñado para el análisis de alta precisión en mediciones electroquímicas. En la Figura 16 se muestra la placa EVAL-AD5940ELCZ y un diagrama de bloques que describe su funcionamiento de manera simplificada, donde se puede apreciar de manera más clara los tipos de componentes físicos y subsistemas lógicos que lo conforman. En la Figura 17 y la Figura 18 se muestra la configuración de la placa EVAL-ADICUP3029 y la placa EVAL-AD5940ELCZ. En la placa EVAL-ADICUP3029, el *switch* **S2** se coloca en la posición de USB para indicar que se dirigirán las señales UART al conector USB conectado a la computadora y el *switch* **S5** se coloca en la posición USB para indicar el tipo de alimentación de la placa. En el Cuadro 2 se muestran todos los conectores y las configuraciones usadas para la placa EVAL-AD5940ELCZ y en la Figura 18 se muestran las posiciones en las que se encuentran los conectores en la placa.

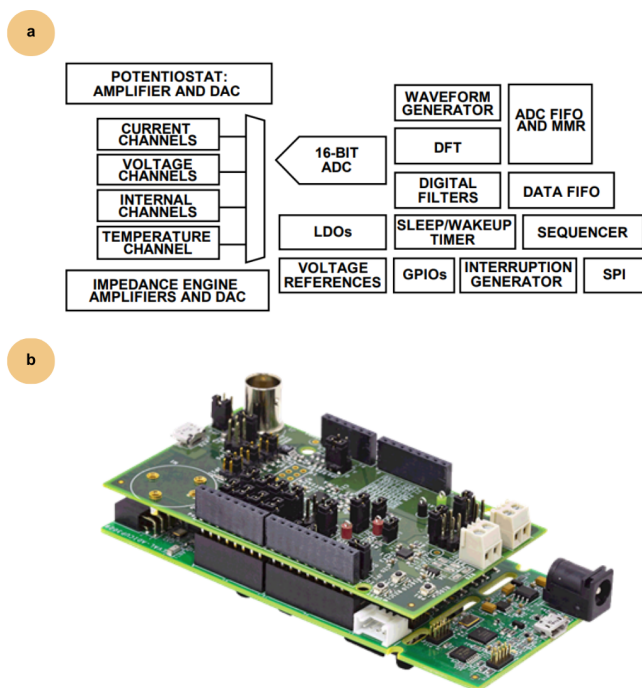


Figura 16: EVAL-AD5940ELCZ a. Diagrama de bloques b. Placa EVAL-AD5940ELCZ [58].

Cuadro 2: Configuración de los conectores de placa EVAL-AD5940ELCZ.

| Conector | Posición |
|-----------------|----------|
| JP4 | B |
| JP5 | A |
| JP6 | A |
| JP9, JP10, JP11 | C(5-6) |

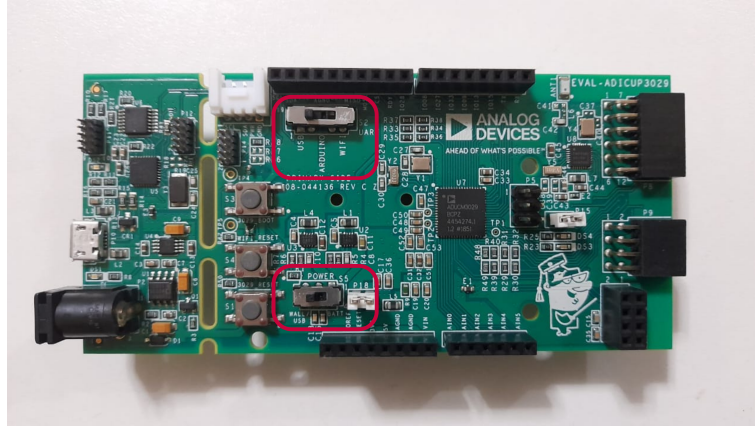


Figura 17: Placa EVAL-ADICUP3029.

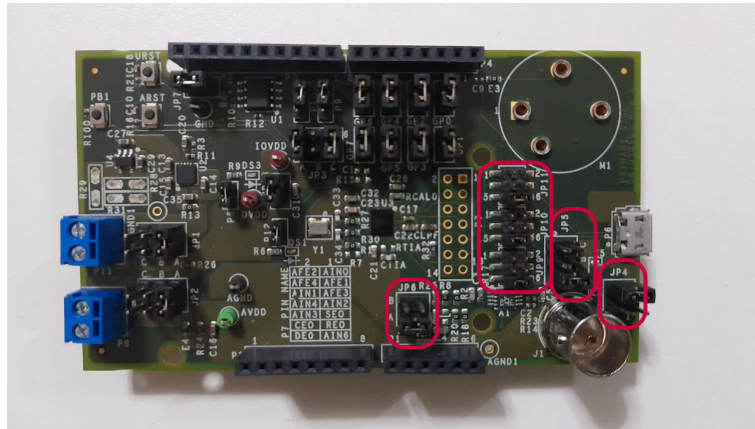


Figura 18: Placa EVAL-AD5940ELCZ.

El kit del AD5940 incluye: una placa EVAL-AD5940ELCZ, una placa EVAL-ADICUP3029, cable micro USB a USB y cable micro USB a pinza de cocodrilo. En la Figura 19 se muestra la conexión de la placa a la computadora por medio del cable micro USB a USB y se muestran la posición de las pinzas de cocodrilo, además en el Cuadro 3 se hace referencia del color y descripción de cada pinza.

Cuadro 3: Descripción de los conectores del cable cocodrilo a USB

| Color | Descripción | Referencia |
|---------|-------------------------|------------|
| R rojo | Electrodo auxiliar | CE0 |
| A azul | Electrodo de referencia | RE0 |
| V verde | Electrodo de trabajo | SE0 |

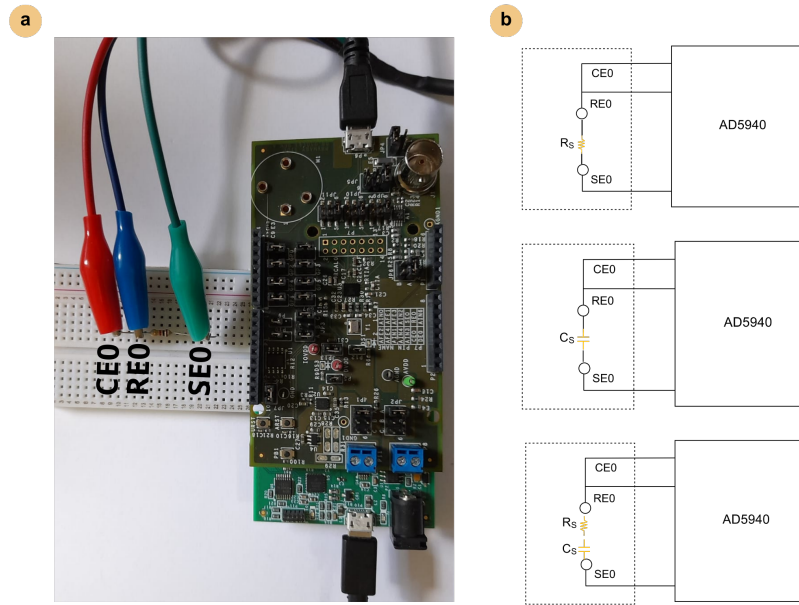


Figura 19: Mediciones con la placa EVAL-AD5940ELCZ **a.** Posición de las pinzas **b.** Configuración para la medición de impedancia para R_s , C_s y C_s en serie con R_s .

En las Figura 19 se muestra tres configuraciones usando elementos pasivos, usando una resistencia R_s de 100Ω , un capacitor C_s de $10 \mu\text{f}$ y un capacitor C_s en serie con R_s conectado a las pinzas de cocodrilo para evaluar la conexión ideal de las pinzas y la configuración del hardware, para garantizar el correcto uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ.

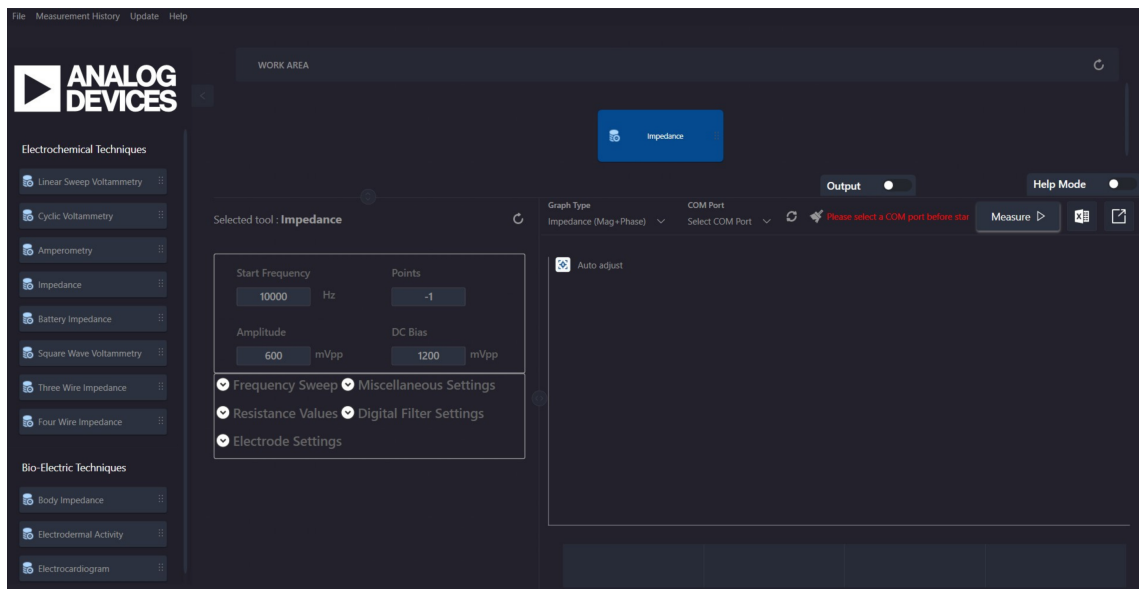


Figura 20: Interfaz del software SensorPal.

Cuadro 4: Parámetros utilizados en la medición de impedancia en SensorPal.

| Parámetros | Valores |
|-----------------------|----------------|
| Frecuencia inicial | 1 Hz |
| Puntos | 100 |
| Amplitud | 600 mVpp |
| DC Bias | 1200 mVpp |
| Frecuencia final | 200000 Hz |
| RTIA | 200 Ω |
| RCAL | 10000 Ω |
| Logaritmo | 1 |
| Barrido de frecuencia | 1 |

La medición de captura de datos y gráficos se realiza mediante el software SensorPal Graphical User Interface V2.5.2.8, (Analog Devices, MA, USA) (Figura 20) el cual sirve como una interfaz gráfica del usuario diseñada para funcionar con el kit de evaluación EVAL-AD5940BIOZ y EVAL-AD5940ELCZ para configurar distintos prototipos de medición y análisis. Además, de capturar los datos de las mediciones, en SensorPal se pueden exportar los datos en un archivo *.csv* para su posterior análisis.

Los circuitos simulados (sección 7.1) se replicaron en un protoboard utilizando componentes con los mismos valores usados en la simulación. Utilizando la herramienta de medición de impedancia del software SensorPal y la placa EVAL-AD5940ELCZ se realizaron barridos AC en los circuitos en físico para determinar el comportamiento en la medición de la placa en diferentes frecuencias. En el Cuadro 4 se puede observar los parámetros que se configuraron en el software SensorPal utilizados en las mediciones de los circuitos.

7.3. Mediciones de EIS en solución salina

La capacidad de medición de impedancia de la placa EVAL-AD5940ELCZ se evalúa utilizando soluciones salinas a distintas concentraciones para comparar el flujo de corriente en cada solución. Se usan concentraciones aproximadas de NaCl de 1 %, 3 %, 5 %, 7 % y 9 % en 100 ml de H₂O, como se detalla en el Cuadro 5. Además, para la medición de impedancias se emplean dos tipos de electrodos, un electrodo de dióxido de iridio y un electrodo de grafeno, en la Figura 21 se detalla el diagrama para la medición en medios acuosos de la conexión de las pinzas de cocodrilo en la placa EVAL-AD5940ELCZ. Usando el programa SensorPal para la captura de datos y los parámetros utilizados para el barrido de frecuencias en la medición de circuitos físicos (sección 7.2), se realizan tres mediciones para cada solución.

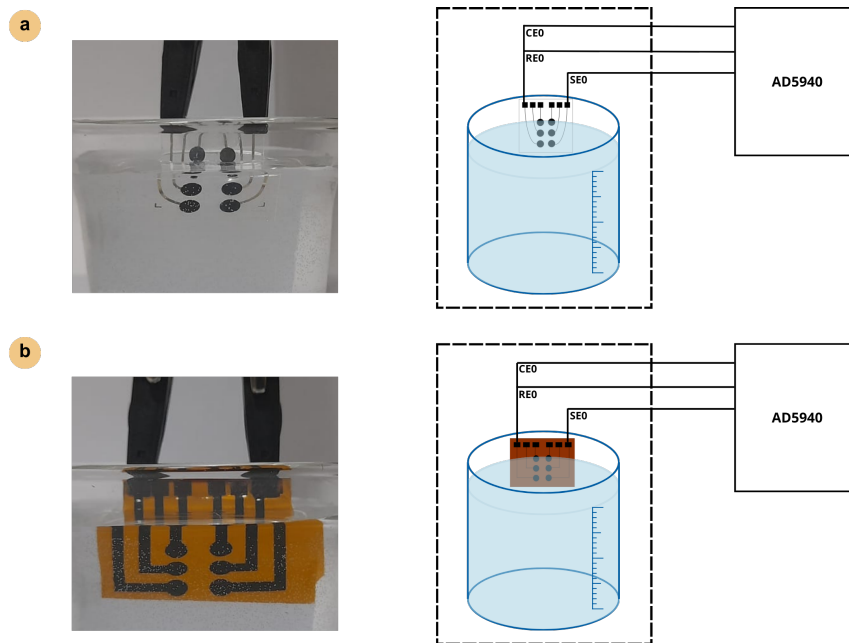


Figura 21: Diagrama de la medición en solución salina **a.** Electrodo de dióxido de iridio **b.** Electrodo de grafeno.

Cuadro 5: Parámetros y cantidades usadas para las soluciones salinas

| Concentración | Cloruro de sodio (g) | Agua destilada (ml) |
|---------------|----------------------|---------------------|
| 1 % | 1 | 100 |
| 3 % | 3 | 100 |
| 5 % | 5 | 100 |
| 7 % | 7 | 100 |
| 9 % | 9 | 100 |

Se realiza una dilución gradual en la que se usa una solución a una concentración específica, se ajusta la concentración al retirar una pequeña cantidad de solución y se agrega agua destilada u otro solvente para cambiar la concentración de la solución original. Usando esta técnica, se permite conocer si la placa es capaz de medir la impedancia de la solución graduando la concentración. En la Figura 22 se muestra la disminución de concentración de la solución, en la que se usa 20 ml de solución salina al 10 %, se retira 1 ml y se agrega 1 ml de agua destilada, en cada prueba se repite el proceso de quitar y agregar un total de 20 veces.

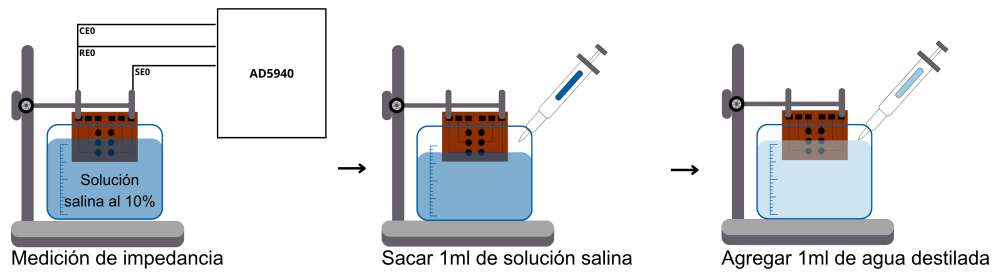


Figura 22: Dilución gradual para disminuir la concentración.

7.4. Mediciones en modelo de piel artificial a base de agar

A partir de un modelo de piel artificial a base de agar se evalúa el funcionamiento de la placa, en la Figura 23 se muestra el proceso para hacer el modelo de piel artificial. Se realizaron cinco modelos los cuales todos fueron a una concentración del 3% de agar y se varió la concentración de NaCl en cada modelo, usando concentraciones de 1%, 3%, 5%, 7% y 9% en 50 ml de agua destilada.

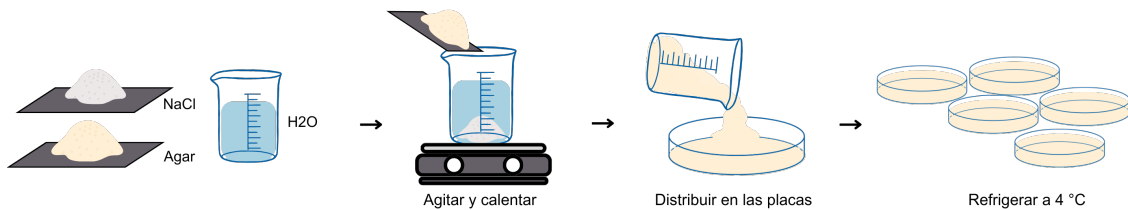


Figura 23: Preparación del modelo de piel artificial a base de agar.

En la Figura 24 se muestra cada una de las variaciones de piel sana y piel con herida usando el modelo de agar. Se hace este proceso para cada uno de los modelos, en el cual primero se realizan mediciones de impedancia en el modelo de agar completo empleando electrodos de superficie, separando los electrodos entre ellos a distancias de 30, 50 y 70 mm, en cada separación se realiza 3 mediciones con la placa. Luego se procede a cortar a lo largo del agar, quitando una franja de aproximadamente 5 mm de profundidad y 5 mm de ancho y se realizan las mediciones a las mismas distancias de separación entre los electrodos. Por último, usando solución salina de igual concentración de NaCl que el modelo de piel que se está usando, se llena hasta llegar al borde de la herida y se mide la impedancia usando el método anterior de las distancias entre los electrodos.

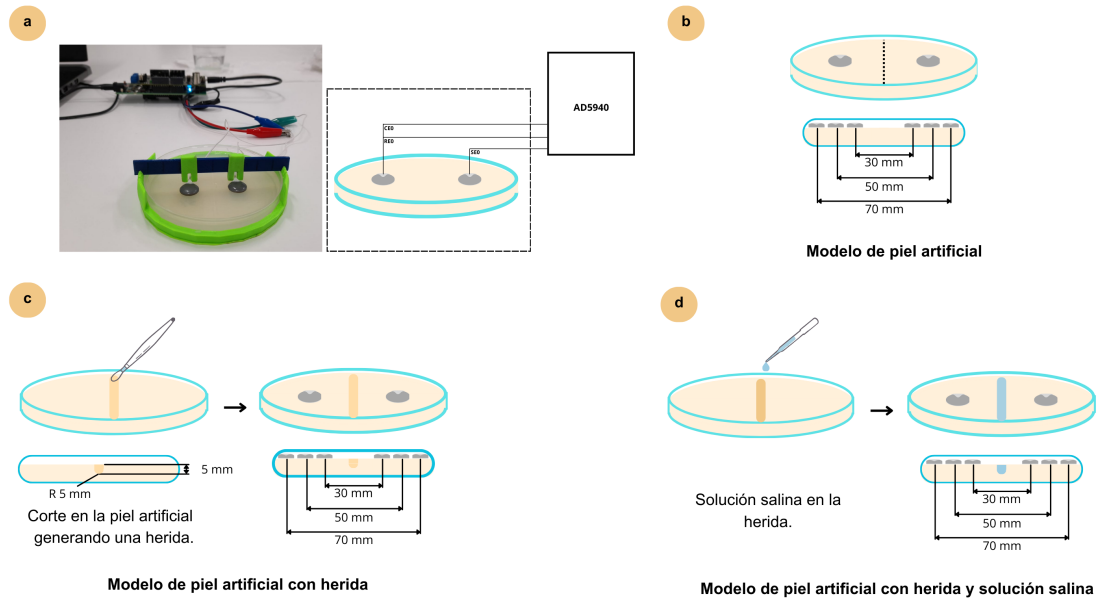


Figura 24: Modelo de piel artificial **a.** Posición de los electrodos **b.** Medición en agar **c.** Medición en agar con herida **d.** Medición en agar con herida y solución salina.

En la simulación de curación de herida se hizo un modelo de piel artificial con agar a una concentración del 9% en el cual se emplea un sistema mecánico que permite simular la curación de una herida. Se corta el agar a la mitad y se coloca dentro del sistema mecánico separando cada mitad a 10 mm. Con ayuda del sistema mecánico (Figura 25) se juntan las mitades de manera que simule la curación de una herida al cerrarse, se acercan las mitades 1 mm y se realiza la medición con los electrodos a 30 mm de distancia entre ellos. En la Figura 26 se muestra la separación a 10 mm y 5 mm entre las mitades y los electrodos a 30 mm de distancia entre ellos.

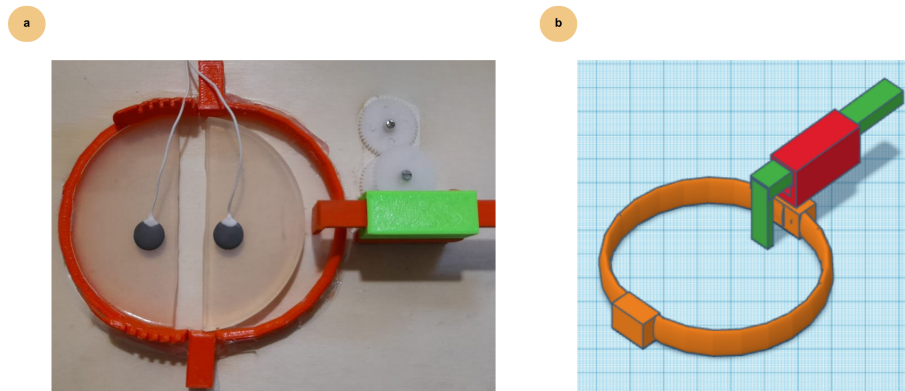


Figura 25: Sistema mecánico para la simulación de la curación de una herida **a.** Medición de impedancia en el sistema de curación de heridas **b.** Diseño en 3D.

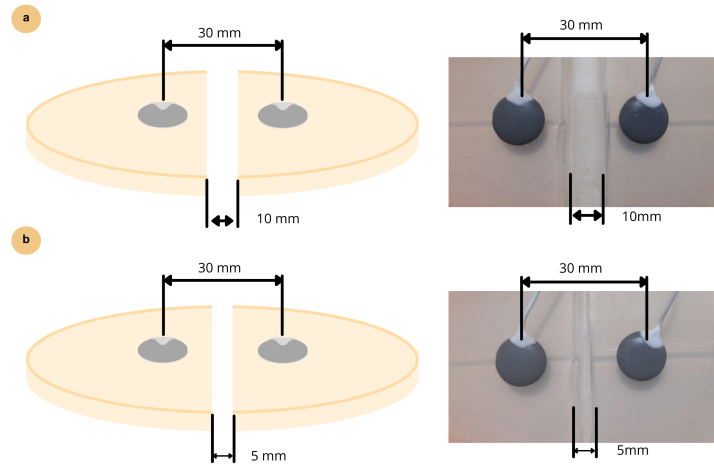


Figura 26: Diagrama y modelo de piel artificial simulando la curación de una herida. **a.** Medición a 10 mm de distancia. **b.** Medición a 5 mm de distancia.

8.1. Análisis y simulación de circuitos en Altium Designer

En esta sección se presentan los resultados obtenidos a partir del análisis de impedancia en función a la frecuencia, se realizaron las simulaciones de las cuatro configuraciones del Dummy Cell 2 empleando el software de Altium Designer. En la Figura 27 se muestran las gráficas obtenidas a partir del análisis de barrido de frecuencias en AC de los circuitos simulados. En el lado izquierdo de la figura se muestran los cambios en la magnitud en relación con la frecuencia, mientras que en el lado derecho se muestra la respuesta de la fase de los circuitos ante los cambios de frecuencia. El rango de frecuencias empleados en este análisis fue de 0.1 Hz hasta 10 MHz.

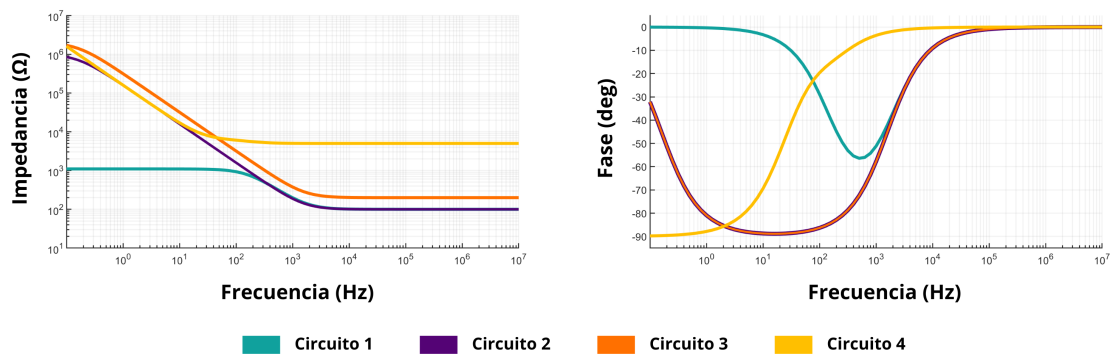


Figura 27: Análisis de barrido de frecuencias AC en Altium.

8.2. Análisis de los circuitos en físico usando la placa EVAL-AD5940ELCZ

El análisis de los circuitos de las configuraciones del Dummy Cell 2 se realizó elaborando los circuitos simulados en físico en un protoboard y con los componentes con los valores usados en las simulaciones. Se utilizó la placa EVAL-AD5940ELCZ para medir la impedancia de cada circuito por medio de un barrido de frecuencias. En la Figura 28 se muestra el diagrama de magnitud y fase, para el análisis de los circuitos se utilizó el rango de frecuencia en los que funciona la placa, que van de 0.1 Hz hasta los 200 kHz. En la figura se muestra tanto la señal del circuito simulado como la señal del circuito en físico para comparar el comportamiento del circuito obtenido a través de las mediciones.

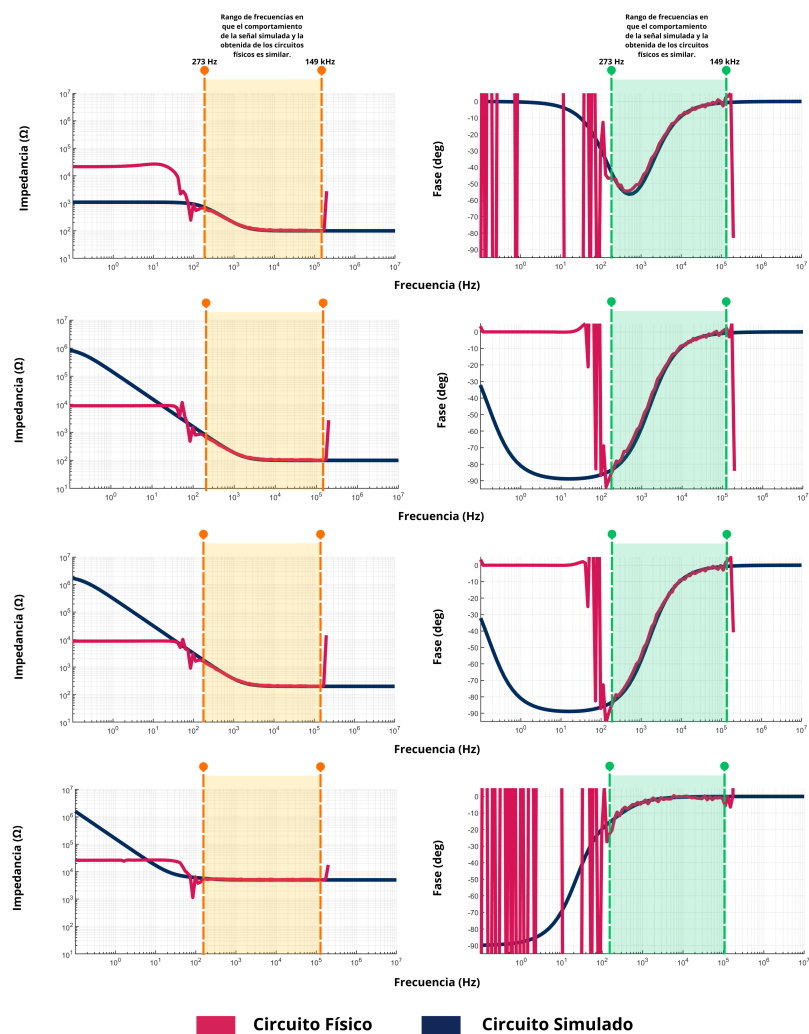


Figura 28: Comparación entre circuito simulado y circuito físico.

En las regiones sombreadas de las gráficas se resalta el rango de frecuencias en las que tanto la señal del circuito simulado como la del circuito en físico coincidieron, este rango

aproximadamente es de 273 Hz a 150 kHz. El comportamiento de la señal fuera de este rango se puede observar que no coincide con la señal simulada siendo recta hasta llegar aproximadamente a la frecuencia de 80 Hz, a partir de este valor hasta 273 Hz muestra algunos picos en la señal en la gráfica de fase se puede notar como fuera de este rango de frecuencias la señal representa bastante inestabilidad oscilando entre valores altos y bajos de la gráfica.

Cuadro 6: Valores reales de los componentes usados

| Componente | Valor teórico | Valor real | Porcentaje de error |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| C1, C2, C3, C4, C5, C6 | $1\mu\text{F}$ | $1.07\mu\text{F}$ | 6.54 % |
| R2, R4, R6, R7 | $100\ \Omega$ | $98\ \Omega$ | 2.04 % |
| R1, R9 | $1000\ \Omega$ | $984\ \Omega$ | 1.62 % |
| R10 | $5000\ \Omega$ | $4920\ \Omega$ | 1.63 % |
| R3, R5, R8 | $1000000\ \Omega$ | $987000\ \Omega$ | 1.32 % |

En el Cuadro 6 se muestran los valores de los componentes utilizados en los circuitos físicos tanto el valor esperado como el valor real medido a partir del multímetro, mostrando la variación entre los valores de los componentes. En la Figura 29 se observa el comportamiento de la señal simulada y la obtenida por medio de la placa EVAL-AD5940ELCZ, donde de igual forma se resalta con el área sombreada el rango de 300 Hz a 100 kHz en el que la señal tiene una forma más estable y parecida a las señales obtenidas en las simulaciones.

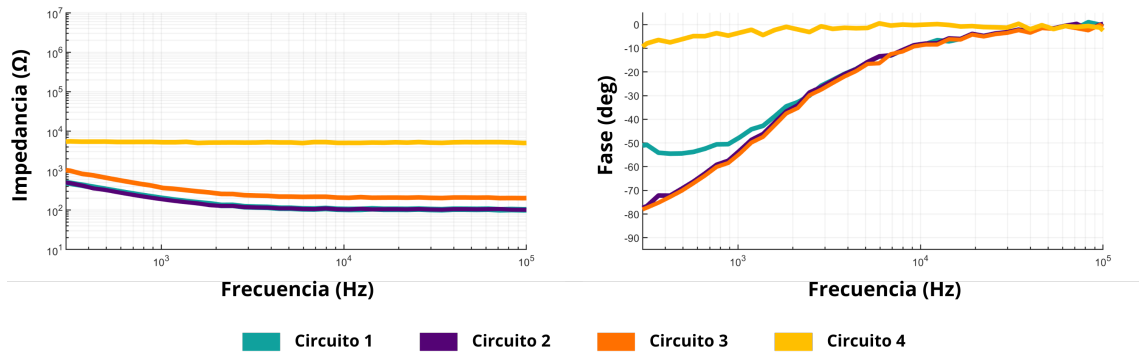


Figura 29: Mediciones de magnitud y fase usando la placa EVAL-AD5940ELCZ en el rango de 300 Hz a 100 kHz.

8.3. Análisis de EIS en solución salina solución salina

El análisis de la capacidad de la placa EVAL-AD5940ELCZ de medir impedancias se realizó midiendo la impedancia de soluciones salinas a concentraciones de 1 %, 3 %, 5 %, 7 % y 9 % y el uso de electrodos para conectarlos al sistema de medición de la placa. Para el análisis de impedancia se cambió el rango de frecuencias empeladas en el barrido de frecuencia de 0.1 Hz a 10 MHz a un nuevo rango establecido a partir de los resultados del análisis de los sistemas físicos, el nuevo rango usado fue de 300 Hz a 100 kHz.

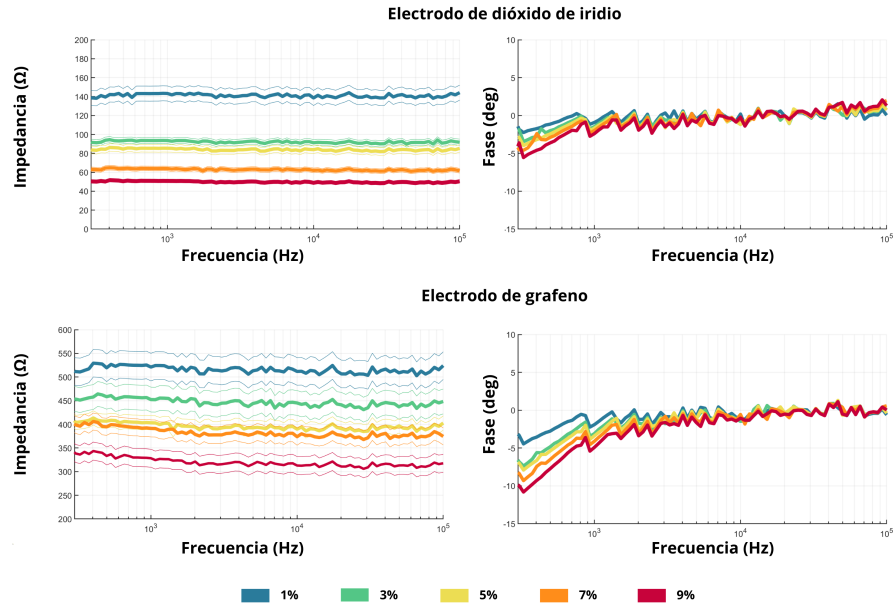


Figura 30: Mediciones de EIS en solución salina.

En la Figura 30 se muestra la gráfica de magnitud y fase para la medición de impedancia en las soluciones salinas a distintas concentraciones. En la misma figura se muestran los resultados obtenidos a partir del uso del electrodo de dióxido de iridio y grafeno. Ambos resultados tienen un comportamiento bastante estable en la medición y una forma parecida, aunque los rangos de impedancia obtenidos con los distintos electrodos varían en el valor de impedancia registrado donde el electrodo de dióxido de iridio tuvo valores de impedancia entre 40Ω a 160Ω y el electrodo de grafeno valores, 300Ω a 550Ω . En la gráfica se puede apreciar que entre menor sea la concentración, mayor es el valor de impedancia. Las gráficas de barras que se muestran en la Figura 31 muestran las mediciones de impedancia para la frecuencia de 10 kHz en diferentes concentraciones donde se observa una relación entre la concentración de NaCl de la solución, que a medida que aumenta, se reduce su impedancia.

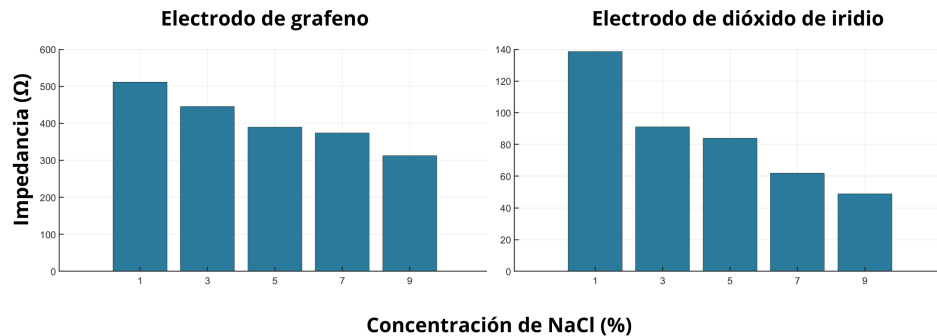


Figura 31: Mediciones de impedancia a una frecuencia de 10 kHz en ambos electrodos.

En la medición de impedancia de la disolución gradual de la Figura 32 se muestra la

relación entre la impedancia y los cambios de concentración de NaCl de manera gradual, en el que se redujo la concentración de la solución de 10 % al retirar y agregar mililitros de agua destilada a la solución. Se puede observar que igual que en los resultados anteriores de las soluciones, la concentración de NaCl de la solución afecta su impedancia, además en la gráfica se muestran que esta relación no es lineal, si no tiene algunas variaciones y picos.



Figura 32: Dilución gradual de mayor a menor concentración.

8.4. Análisis en modelo de piel artificial a base de agar

Se realizaron las mediciones en los modelos de agar usando electrodos de superficie, para cada modelo se realizaron tres mediciones separando los electrodos a una distancia de 30, 50 y 70 mm. Los resultados se observan en la Figura 33 donde se muestra el montaje de la medición en el agar y las gráficas de magnitud de cada distancia. Se muestran variaciones en la impedancia respecto a la posición de los electrodos, mostrando un aumento de impedancia respecto a la distancia de los electrodos.

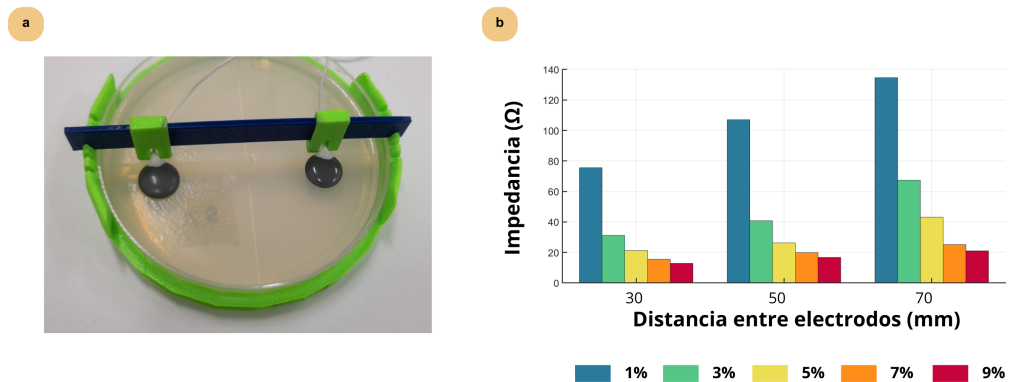


Figura 33: Medición de impedancia en modelo de piel sana **a.** Modelo de piel sana **b.** Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz.

En las Figuras 34 y 35 se muestra el modelo de agar con corte simulando una herida y el modelo de agar con corte y solución salina, para estos sistemas se midió la impedancia electroquímica colocando los electrodos a las distancias establecidas y se graficó la respuesta de la señal. Se puede apreciar un cambio en la impedancia posiblemente relacionado al corte y la solución salina agregada al modelo de piel artificial. En la gráfica con el modelo de piel herida, en comparación con los datos obtenidos de modelo de piel sana, se puede apreciar que hubo un aumento en la impedancia, relacionada con el corte que se realizó al agar. Mientras que, en el modelo con herida y solución, la impedancia disminuyó en relación con el modelo de piel herida.

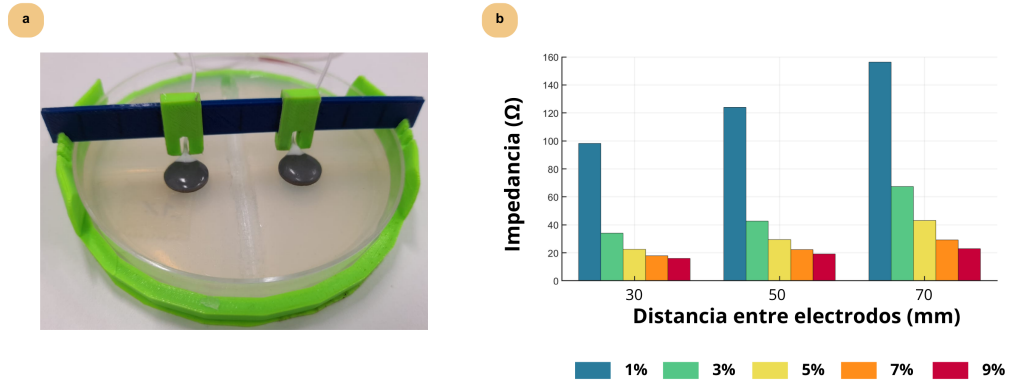


Figura 34: Medición de impedancia en modelo de piel herida **a.** Modelo de piel herida **b.** Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz.

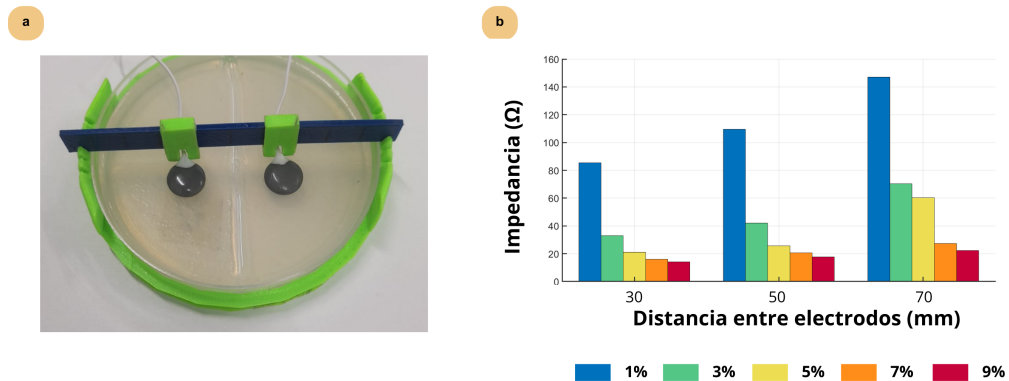


Figura 35: Medición de impedancia en modelo de piel herida con solución salina **a.** Modelo de piel herida con solución salina **b.** Medición de impedancia a una frecuencia de 10 kHz.

En la simulación de curación de una herida se midió la impedancia al unir los bloques de piel artificial a cada milímetro juntando las dos partes de agar para medir los cambios de impedancia en relación con la separación del agar, relacionándolo con la distancia de los bordes de una herida en la piel. En la Figura 36 se muestra la relación de la distancia respecto a la impedancia donde se muestra que la impedancia aumenta respecto a la distancia, mostrando que a 0 mm de separación se tenía una impedancia aproximada a 13 Ω mientras que a 10 mm de separación se tenía una impedancia de casi 32 Ω además, en la misma figura se muestra la gráfica de magnitud de la impedancia para cada distancia.

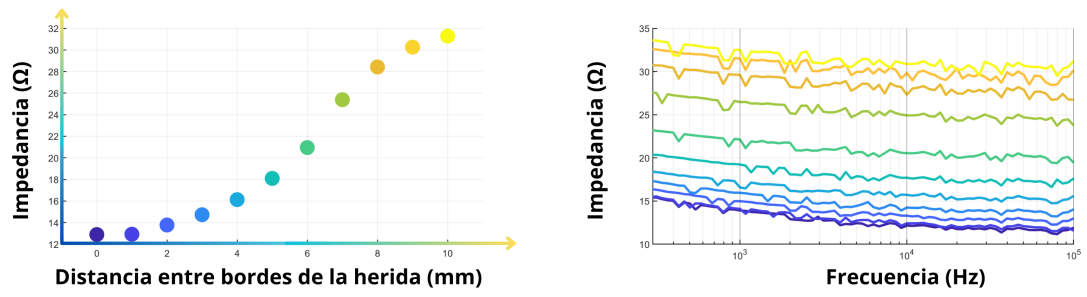


Figura 36: Medición de impedancia en la curación de una herida.

En este trabajo se desarrolló un sistema de monitoreo de heridas por medio de impedancia, este sistema de monitoreo se centra en el uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ para realizar mediciones en impedancia en medios electroquímicos. El uso de la impedancia como sistema de medición de heridas es una alternativa prometedora e innovadora para medir el proceso de curación y tratamiento de una herida [22], por lo cual se analizó la capacidad de medición de impedancia de la placa por medio de circuitos de evaluación basados en las configuraciones del dispositivo Dummy Cell, esto con el fin de poder analizar el comportamiento de la placa EVAL-AD5940ELCZ al momento de medir circuitos analógicos. Para la medición de impedancia usando estos circuitos analógicos, se utilizó un rango de frecuencias de 0.1 Hz a 200 kHz que son los límites de las frecuencias con las que se puede trabajar con la placa EVAL-AD5940ELCZ [58]. A través de este análisis se determinó la precisión de las mediciones, presentando que aproximadamente entre el rango de frecuencias 273 Hz a 149 kHz se muestra una notable similitud entre la señal obtenida a través de las simulaciones realizadas en programa Altium Designer. Por medio de esta similitud tanto en el diagrama de magnitud como el de fase, es posible respaldar la confiabilidad y precisión de las mediciones realizadas con la placa EVAL-AD5940ELCZ dentro de ese rango específico de frecuencias. Los valores obtenidos fuera de este rango presentaron variaciones en la señal mostrando un comportamiento inestable y muy variado. Por medio de estos hallazgos se identificó el rango de frecuencias en las que se puede garantizar mediciones precisas y la importancia de trabajar dentro de este rango para que las mediciones sean confiables para este estudio.

Conociendo el rango de frecuencias en el que trabaja la placa, se estableció un nuevo rango para las siguientes pruebas y mediciones realizadas en este trabajo, el cual fue de 300 Hz a 100 kHz. Usando este intervalo, se realizaron pruebas de medición de impedancia en soluciones salinas, compuestas por cloruro de sodio y agua destilada. Al disolver cloruro de sodio en agua destilada se genera una disociación de los iones que componen al cloruro

de sodio obteniendo los iones (Cl^-) y (Na^+) [59]. Se mezclaron distintas cantidades de cloruro de sodio en agua para obtener soluciones salinas con concentraciones distintas y medir la impedancia de cada una. Esta prueba se realizó usando electrodos de grafeno y electrodos de dióxido de iridio, en las mediciones obtenidas hubo variaciones en los valores de impedancia obtenidos. Con el electrodo de grafeno se obtuvieron valores de impedancia entre los 300Ω a 550Ω , mientras que con los electrodos de dióxido de iridio los valores estuvieron entre 40Ω a 160Ω aproximadamente, a pesar de estas discrepancias entre los valores que pudieron haber sido provocadas por errores sistemáticos en la colocación de los electrodos, se obtuvo un comportamiento similar en las gráficas. Con los valores obtenidos se puede observar una relación entre la impedancia y la concentración de cloruro de sodio en la solución. Cuando la concentración de la solución salina aumenta, la impedancia de la solución disminuye mostrando que existe una relación inversa entre la concentración de la solución y la impedancia [60]. A partir de los resultados obtenidos en la disolución gradual, también se observa como al reducir la concentración de la solución salina, la impedancia aumenta, además, en la gráfica se pueden notar algunos saltos en los valores que pueden indicar la respuesta al sistema electroquímico ante la interacción de los cambios de concentración. Con los resultados obtenido se puede demostrar que la placa EVAL-AD5940ELCZ sirve como método de monitoreo de impedancia heridas en medios acuosos.

Se realizó un modelo de piel artificial a base de agar al 3%, al cual se agregó distintas concentraciones de cloruro de sodio con el fin de medir la impedancia usando la placa EVAL-AD5940ELCZ. Se realizaron las mediciones bajo tres condiciones específicas usando el modelo de piel, piel sana (agar liso), piel herida (agar cortado) y piel herida con solución salina (agar cortado con solución salina a la misma concentración de cloruro de sodio que el agar), en cada una de estas condiciones se midió la impedancia usando electrodos de superficie Ag/AgCl, variando la posición de los electrodos en el modelo de piel, distanciándolos a 30, 50 y 70 mm. Por medio de las mediciones obtenidas, se identificó en las tres condiciones que la impedancia aumentaba al incrementar la distancia entre los electrodos por lo que la separación entre los electrodos puede generar variaciones en la medición y puede ser un factor que tomar en cuenta para reducir errores sistemáticos al colocarlos [61]. Un aspecto para resaltar de las mediciones obtenidas con cada una de las condiciones de los modelos de piel, es que de las tres condiciones la piel con herida fue la que presentó valores más altos de impedancia respecto a los otros modelos, con lo que se puede inferir que hay un aumento de la impedancia en una piel herida. Además, esta inferencia se ve respaldada con los datos obtenidos con el sistema mecánico para la simulación de la curación de heridas donde los resultados obtenidos mostraron una reducción en la impedancia al reducir la distancia entre los bloques del agar que simulaban la curación de la herida. Ante los resultados obtenidos con los modelos de piel a base de agar, se ha comprobado que el agar ha sido una alternativa para la simulación de piel. El agar es una sustancia gelatinosa que puede mezclarse con otras sustancias para modificar sus propiedades [62], en los modelos que se realizaron se mezcló cloruro de sodio con agar para cambiar la propiedad conductiva. Aunque estos modelos cuentan con una vida útil limitada [62], son versátiles y permitieron representar las condiciones de piel sana, piel con herida, piel con herida y solución y la simulación de la curación de una herida. Al realizar distintas pruebas para validar el uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ para la medición de impedancia, se demostró que tiene un gran potencial por su efectividad y precisión en las mediciones para ser usado como medio de monitoreo de heridas.

- Se logró utilizar la placa EVAL-AD5940ELCZ junto a su interfaz de usuario para hacer mediciones de espectroscopia de impedancia en circuitos, soluciones salinas y modelos de piel artificial.
- La placa EVAL-AD5940ELCZ tienen la capacidad de realizar mediciones de espectroscopia de impedancia electroquímica en medios acuosos, permitiendo la medición de medios a distintas concentraciones obteniendo resultados precisos.
- El uso del kit EVAL-AD5940ELCZ como método de monitoreo de heridas puede ser una alternativa con un impacto positivo por su capacidad de medición de impedancia en sistemas electroquímicos.
- El modelo de piel a base de agar permitió evaluar el uso de la placa EVAL-AD5940ELCZ para la medición de impedancia en distintos medios simulando piel sana, herida y herida con solución salina.
- Se logró implementar un sistema mecánico para la simulación de curación de heridas que permitió medir los cambios de impedancia respecto al tamaño de la herida, logrando encontrar una correlación entre ambos aspectos.
- La placa EVAL-AD5940ELCZ en este estudio presentó limitaciones en el rango de medición en algunas frecuencias, pero en el rango de frecuencias de 300 Hz hasta 100 kHz logra hacer mediciones de manera precisa y confiables.

- Se recomienda probar otras configuraciones y funciones que ofrece el kit de la placa EVAL-AD5940ELCZ para probar y validar su uso bajo otros parámetros y condiciones como probar distintos rangos de frecuencia.
- Se recomienda ampliar el número de muestras de cada medición para obtener más datos, usar otros medios y pruebas para validar el funcionamiento de la placa en otras condiciones como en un modelo de piel con mayor área para medir la impedancia en heridas con mayor tamaño.
- En la simulación de heridas, se recomienda probar modelos de piel artificial que cuenten con otras propiedades y características que permitan asemejarse de mejor manera a las propiedades de la piel como la textura y elasticidad con el fin de realizar pruebas en modelos de piel más complejos.
- En futuros trabajos se recomienda que el sistema de monitoreo logre transmitir datos de manera inalámbrica usando las propiedades del kit de la placa EVAL-AD5940ELCZ con el fin de que el sistema de monitoreo tenga mayor versatilidad en la medición de datos.
- Se sugiere para futuros trabajos considerar la modificación de la placa con el fin de analizar únicamente el sistema de medición de impedancia y crear un sistema simplificado que tenga la misma eficiencia.

-
- [1] M. Marra, R. Sammarco, A. De Lorenzo et al., “Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (BIA) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA): a critical overview,” *Contrast Media & Molecular Imaging*, vol. 2019, 2019.
 - [2] R. Kuriyan, “Body composition techniques,” *The Indian journal of medical research*, vol. 148, n.º 5, pág. 648, 2018.
 - [3] D. L. Duren, R. J. Sherwood, S. A. Czerwinski et al., “Body composition methods: comparisons and interpretation,” *Journal of diabetes science and technology*, vol. 2, n.º 6, págs. 1139-1146, 2008.
 - [4] B. Cornish, “Bioimpedance analysis: scientific background,” *Lymphatic research and biology*, vol. 4, n.º 1, págs. 47-50, 2006.
 - [5] C. J. Holmes y S. B. Racette, “The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology,” *Nutrients*, vol. 13, n.º 8, pág. 2493, 2021.
 - [6] A. Kekonen, M. Bergelin, M. Johansson, N. Kumar Joon, J. Bobacka y J. Viik, “Bioimpedance sensor array for long-term monitoring of wound healing from beneath the primary dressings and controlled formation of h2o2 using low-intensity direct current,” *Sensors*, vol. 19, n.º 11, pág. 2505, 2019.
 - [7] A. Kekonen, M. Bergelin, J.-E. Eriksson, A. Vaalasti, H. Ylänen y J. Viik, “Bioimpedance measurement based evaluation of wound healing,” *Physiological measurement*, vol. 38, n.º 7, pág. 1373, 2017.
 - [8] G. FrykbergRobert et al., “Challenges in the treatment of chronic wounds,” *Advances in wound care*, 2015.
 - [9] E. Shirzaei Sani, C. Xu, C. Wang et al., “A stretchable wireless wearable bioelectronic system for multiplexed monitoring and combination treatment of infected chronic wounds,” *Science Advances*, vol. 9, n.º 12, eadf7388, 2023.
 - [10] T. F. Herman y B. Bordoni, *Wound Classification*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023. dirección: <http://europepmc.org/books/NBK554456>.

- [11] S. Bowers y E. Franco, "Chronic wounds: evaluation and management," *American family physician*, vol. 101, n.º 3, págs. 159-166, 2020.
- [12] A. Iqbal, A. Jan, M. Wajid y S. Tariq, "Management of chronic non-healing wounds by hirudotherapy," *World journal of plastic surgery*, vol. 6, n.º 1, pág. 9, 2017.
- [13] S. A. Zaidi, "Unani treatment and leech therapy saved the diabetic foot of a patient from amputation," *International wound journal*, vol. 13, n.º 2, págs. 263-264, 2016.
- [14] R. Renner y C. Erfurt-Berge, "Depression and quality of life in patients with chronic wounds: ways to measure their influence and their effect on daily life," *Chronic Wound Care Management and Research*, págs. 143-151, 2017.
- [15] P. Kranke, M. H. Bennett, M. Martyn-St James, A. Schnabel, S. E. Debus y S. Weibel, "Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 6, 2015.
- [16] C. K. Sen, "Human wound and its burden: updated 2020 compendium of estimates," *Advances in wound care*, vol. 10, n.º 5, págs. 281-292, 2021.
- [17] C.-W. Lung, F.-L. Wu, F. Liao, F. Pu, Y. Fan e Y.-K. Jan, "Emerging technologies for the prevention and management of diabetic foot ulcers," *Journal of Tissue Viability*, vol. 29, n.º 2, págs. 61-68, 2020.
- [18] X. Zhu, M. M. Olsson, R. Bajpai, K. Järbrink, W. E. Tang y J. Car, "Health-related quality of life and chronic wound characteristics among patients with chronic wounds treated in primary care: A cross-sectional study in Singapore," *International Wound Journal*, vol. 19, n.º 5, págs. 1121-1132, 2022.
- [19] Healogics, *Wound care by the numbers: medicare cost and utilization of patients with chronic wounds*. 2017. dirección: <https://n2r8m7y5.stackpathcdn.com/wp-content/uploads/2019/04/Healogics-Wound-Care-By-The-Numbers-1.pdf>.
- [20] S. Li, A. H. Mohamedi, J. Senkowsky, A. Nair y L. Tang, "Imaging in chronic wound diagnostics," *Advances in wound care*, vol. 9, n.º 5, págs. 245-263, 2020.
- [21] J. E. Grey, S. Enoch y K. G. Harding, "Wound assessment," *Bmj*, vol. 332, n.º 7536, págs. 285-288, 2006.
- [22] H. C. Lukaski y M. Moore, "Bioelectrical impedance assessment of wound healing," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 6, n.º 1, págs. 209-212, 2012.
- [23] R. L. Reverón Corteguera, "Distribución de los líquidos orgánicos," en *Memorias del V curso internacional: Avances en enfermedad diarreica y desequilibrio hidroelectrolitico*, 1991, págs. 93-101.
- [24] J. E. Brinkman, B. Dorius y S. Sharma, *Physiology, Body Fluids*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023. dirección: <http://europepmc.org/books/NBK482447>.
- [25] M. A. Riyadi, A. Nugraha, M. Santoso, D. Septaditya y T. Prakoso, "Development of bio-impedance analyzer (BIA) for body fat calculation," en *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, IOP Publishing, vol. 190, 2017, pág. 012018.
- [26] N. Metheny, *Fluid and electrolyte balance*. Jones & Bartlett Publishers, 2012.
- [27] J. Terry, "The major electrolytes: sodium, potassium, and chloride," *Journal of Infusion Nursing*, vol. 17, n.º 5, págs. 240-247, 1994.

- [28] J. L. Keyes et al., *Fluid, electrolyte, and acid-base regulation*. Jones & Bartlett Learning, 1990.
- [29] I. Shrimanker y S. Bhattarai, *Electrolytes*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023. dirección: <http://europepmc.org/books/NBK541123>.
- [30] J. H. Lee, Y. C. Yoon, H. S. Kim et al., “In vivo electrical conductivity measurement of muscle, cartilage, and peripheral nerve around knee joint using MR-electrical properties tomography,” *Scientific Reports*, vol. 12, n.º 1, pág. 73, 2022.
- [31] B. J. Roth, “Electrical Conductivity of Tissues,” en *Biomedical Engineering Fundamentals*, CRC Press, 2014, págs. 787-800.
- [32] R. Burke, “Investigating the role of voltage-gated ion channels in pulsed electric field effects in excitable and non-excitable cell lines,” Tesis doct., Université de Limoges, 2017.
- [33] A. Chowdhury, D. Ghoshal, T. K. Bera, B. Chakraborty y M. N. Kumar, “Comparison of two and four electrode methods for studying the impedance variation during cucumber storage using Electrical Impedance Spectroscopy (EIS),” *Computer, communication and electrical technology*, págs. 261-265, 2017.
- [34] E. Alonso, R. Giannetti, C. Rodríguez-Morcillo, J. Matanza y J. D. Muñoz-Frías, “A novel passive method for the assessment of skin-electrode contact impedance in intraoperative neurophysiological monitoring systems,” *Scientific reports*, vol. 10, n.º 1, pág. 2819, 2020.
- [35] A. J. Bard, L. R. Faulkner y H. S. White, *Electrochemical methods: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons, 2022.
- [36] A. Cömert, M. Honkala y J. Hyttinen, “Effect of pressure and padding on motion artifact of textile electrodes,” *Biomedical engineering online*, vol. 12, págs. 1-18, 2013.
- [37] S. F. Cogan, “Neural stimulation and recording electrodes,” *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 10, págs. 275-309, 2008.
- [38] J. Guerreiro, “A biosignal embedded system for physiological computing,” Tesis doct., Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, 2013.
- [39] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter, “Epidermis and its renewal by stem cells,” en *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*, Garland Science, 2002.
- [40] A. Soroudi, N. Hernández, J. Wipenmyr y V. Nierstrasz, “Surface modification of textile electrodes to improve electrocardiography signals in wearable smart garment,” *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, vol. 30, págs. 16 666-16 675, 2019.
- [41] M. Grossi y B. Riccò, “Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: A review,” *Journal of sensors and sensor systems*, vol. 6, n.º 2, págs. 303-325, 2017.
- [42] H. S. Magar, R. Y. Hassan y A. Mulchandani, “Electrochemical impedance spectroscopy (EIS): Principles, construction, and biosensing applications,” *Sensors*, vol. 21, n.º 19, pág. 6578, 2021.
- [43] S. Wang, J. Zhang, O. Gharbi, V. Vivier, M. Gao y M. E. Orazem, “Electrochemical impedance spectroscopy,” *Nature Reviews Methods Primers*, vol. 1, n.º 1, pág. 41, 2021.

- [44] W. H. Hayt, J. E. Kemmerly, S. M. Durbin y J. D. Philips, *Análisis de circuitos en ingeniería*. McGraw Hill, 2012.
- [45] R. L. Boylestad, *Introducción al análisis de circuitos*. Pearson Educación, 2011.
- [46] J. Yao, L. Wang, K. Liu et al., “Evaluation of electrical characteristics of biological tissue with electrical impedance spectroscopy,” *Electrophoresis*, vol. 41, n.º 16-17, págs. 1425-1432, 2020.
- [47] K. Wandelt, *Encyclopedia of interfacial chemistry: surface science and electrochemistry*. Elsevier, 2018.
- [48] K. Ogata, *Ingeniería de control moderna*. Pearson Educación, 2003.
- [49] W. S. Levine, *The control handbook*. CRC press, 1996.
- [50] M. Cupelli, A. Riccobono, M. Mirz, M. Ferdowsi y A. Monti, *Modern Control of DC-based Power Systems: A Problem-based Approach*. Academic Press, 2018.
- [51] B. Mojarad Shafiee, R. Torkaman, M. Mahmoudi et al., “Surface modification of 316L SS implants by applying bioglass/gelatin/polycaprolactone composite coatings for biomedical applications,” *Coatings*, vol. 10, n.º 12, pág. 1220, 2020.
- [52] H. A. Wallace, B. M. Basehore y P. M. Zito, “Wound healing phases,” 2017.
- [53] S. Garg, A. Garg, A. Shukla, S. K. Dev y M. Kumar, “A review on Nano-therapeutic drug delivery carriers for effective wound treatment strategies,” *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 4, n.º 2, págs. 90-101, 2018.
- [54] G. Schultz, D. Mazingo, M. Romanelli y K. Claxton, “Wound healing and TIME; new concepts and scientific applications,” *Wound repair and regeneration*, vol. 13, S1-S11, 2005.
- [55] A. C. Chang, B. L. Dearman y J. E. Greenwood, “A Comparison of Wound Area Measurement Techniques: Visitrak Versus Photography,” *Eplasty*, vol. 11, 2011. dirección: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:10543349>.
- [56] S. F. Khalil, M. S. Mohktar y F. Ibrahim, “The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases,” *Sensors*, vol. 14, n.º 6, págs. 10 895-10 928, 2014.
- [57] S. A. Weber, N. Watermann, J. Jossinet et al., “Remote wound monitoring of chronic ulcers,” *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 14, n.º 2, págs. 371-377, 2010.
- [58] *Analog Devices. AD5940 Datasheet and Product Info*. 2019. dirección: <https://www.analog.com/en/products/ad5940.html#product-overview>.
- [59] Y. Solís-Castro, L. A. Zúñiga-Zúñiga y D. Mora-Alvarado, “La conductividad como parámetro predictivo de la dureza del agua en pozos y nacientes de Costa Rica,” *Revista Tecnología en Marcha*, vol. 31, n.º 1, págs. 35-46, 2018.
- [60] W. N. Igboama, N. U. Ugwu et al., “Laboratory Evaluation of the Impact of Contaminants on Soil Resistivity and the Consequent Effect on Plant’s Growth,” *Journal of Environmental Protection*, vol. 7, n.º 12, pág. 1802, 2016.
- [61] S. Santhosh, V. Juliet y G. H. Krishnan, “Impact of Electrodes Separation Distance on Bio-Impedance Diagnosis,” *Biomed Pharmacol J*, vol. 14, n.º 1, págs. 141-146, 2021.

- [62] A. Dąbrowska, G.-M. Rotaru, S. Derler et al., “Materials used to simulate physical properties of human skin,” *Skin Research and Technology*, vol. 22, n.º 1, págs. 3-14, 2016.

