

Análisis biomédico de la espectroscopia de impedancia: Una nueva herramienta en cuidado crítico

Cap. 1/o I.C.E. y Dr. en C. César Antonio **González-Díaz**,*

Tte. Cor. M.C. Ret. y Dra. en C. Guadalupe Cleve **Villanueva-López**,** Myr. M.C. Francisco de Jesús Takao **Kaneko-Wada**,***

Dr. en C. Emilio **Sacristán-Rock******

Escuela Militar de Ingenieros-Universidad del Ejército y Fuerza Aérea.

Hospital Central Militar.

Departamento de Ingeniería Biomédica-Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa.

Ciudad de México.

RESUMEN

La degradación de la mucosa gastrointestinal juega un papel clave en la evolución del choque y ha sido reconocida como el “motor de la falla orgánica múltiple”. Aún no existe una tecnología capaz de monitorear daño debido a isquemia en la mucosa gastrointestinal y que ayude a guiar apropiadamente la terapia de reanimación del paciente críticamente enfermo. El objetivo de este trabajo es dar a conocer el desarrollo de una nueva tecnología de invasión mínima, dirigida al diagnóstico temprano del daño isquémico de la mucosa gastrointestinal, mediante espectroscopia de impedancia utilizando una sonda con cuatro electrodos. Se citan algunos trabajos de evaluación y validación. Los resultados experimentales indican que la estimación de daño isquémico con esta tecnología es viable y establece su potencial como una herramienta en el monitoreo del paciente críticamente enfermo. Por último, se establece la perspectiva de desarrollo para la aplicación de esta tecnología en el Instituto Armado.

Palabras clave: espectroscopia, impedancia, cuidado crítico, isquemia, mucosa gastrointestinal.

Biomedical analysis of impedance spectroscopy: a new tool in critical care

SUMMARY

The disruption of the gastrointestinal mucosa plays a key role in the evolution of shock and it is the “Motor of Multiple Organ Failure”. To date, there is not a clinically useful method to directly monitor the level of mucosal ischemic injury. The application of that method would be the proper guidance of the therapy in the critically ill. The objective of this review is to present a new technology directed to the early diagnosis and monitoring of ischemic damage through impedance spectroscopy. The technology uses a minimally invasive gastric catheter. Previous experimental studies with this technology are discussed. The experimental results indicate that it is feasible to estimate the ischemic damage with this technology and suggest its potentiality as a practical clinical monitoring tool for the critically ill. Finally, the possible applications of this technology in the Mexican Armed Forces are discussed.

Key words: Spectroscopy, impedance, critical care, ischemia, gastrointestinal mucosa.

Introducción

El estado de choque es una condición clínica que requiere de una intervención terapéutica oportuna en el paciente en estado crítico en las unidades de cuidados intensivos. La hipoxia sistémica, debida a hipoperfusión tisular afecta de

manera temprana a la mucosa gastrointestinal.^{1,2} En los últimos años se ha reconocido la importancia de este tejido en el proceso de descompensación del estado de choque. Se han desarrollado algunos métodos de monitoreo para determinar las condiciones del flujo sanguíneo.³ Con el objetivo de determinar la hipoperfusión, hipoxia y particularmente

* Jefe de Subsección adscrito a la Sección Académica de la Escuela Militar de Ingenieros; Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Investigador Nacional Nivel I. ** Profesora del Departamento de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina; Instituto Politécnico Nacional. *** Jefe de la Sección Médica de la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos; Hospital Central Militar. **** Profesor de Ingeniería Biomédica; Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Director de INNOVAMÉDICA, S.A. de C.V., Investigador Nacional Nivel III.

Correspondencia:

Cap. 1/o. I.C.E. César Antonio González-Díaz

Escuela Militar de Ingenieros, Campo Militar No. 1-B, Calz. México-Tacuba s/n Esq. Carrillo Puerto, Col. Popotla, C.P. 11410, México, D.F.

Correo electrónico: gonzalezantoni@hotmail.com

Recibido: Junio 18, 2004.

Aceptado: Agosto 8, 2004.

isquemia local de la mucosa intestinal, se miden la acidosis (pH), la concentración de lactato, la presión parcial de oxígeno (PO_2) y la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2).

Importancia de la isquemia intestinal en el choque

El daño isquémico de la mucosa puede dar lugar al paso de bacterias del tracto gastrointestinal al torrente circulatorio, fenómeno conocido como traslocación bacteriana. Este fenómeno se ha relacionado con el inicio de la descompensación en el estado de choque.⁴ La severidad del daño en la mucosa intestinal está en función del tiempo de isquemia.⁵ Se considera que el daño isquémico afecta primero a las puntas de las microvellosidades de la mucosa y progresa gradualmente a capas cada vez más profundas de la pared intestinal. Finalmente, cuando la base de criptas de la mucosa muere, el daño es irreversible, lo que se relaciona con baja sobrevida.⁶

El infarto transmural intestinal ocurre después de al menos ocho horas de isquemia. La severidad del daño tisular depende del grado y la duración de la isquemia. La isquemia en la mucosa gastrointestinal ocurre en más de 50% de los pacientes en Cuidados Intensivos y se ha relacionado con 80% de las muertes.⁶ La mucosa intestinal es especialmente susceptible a los radicales libres derivados del oxígeno liberados por la reoxigenación.⁷ El grado del daño por reperfusión está también en función de la severidad de la acidosis intracelular antes de la reperfusión. La probabilidad de falla orgánica múltiple y muerte está directamente relacionada con el daño isquémico en la mucosa intestinal, por lo que se considera que este tejido juega un papel motor en la patogénesis de falla multisistémica.⁸ La oxigenación defectuosa de la mucosa intestinal es una de las principales causas de mortalidad del paciente en estado de choque, la alta mortalidad de los pacientes en choque descompensado sugiere la importancia de conocer el estado de la mucosa gastrointestinal durante el estado de choque.^{8,9}

Tratamiento

El tratamiento convencional del paciente críticamente enfermo está orientado a mejorar el estado de perfusión tisular y mantener las variables hemodinámicas a partir de la infusión de fluidos, coloides, hemoderivados y catecolaminas. Sin embargo, se han reportado efectos hemodinámicos y adrenérgicos muy variados según la dosis y el fármaco de que se trate. Actualmente continúa la controversia acerca del criterio que debe regir la reanimación con líquidos en el estado de choque.

En los últimos años se han desarrollado y evaluado varias medidas terapéuticas enfocadas a evitar o limitar los efectos negativos del daño isquémico en la mucosa.^{10,11} La efectividad de estas medidas depende de forma crucial del estado de la mucosa en el momento de la intervención. Aplicadas fuera de tiempo, estas medidas pueden tener efecto negativo.

La tonometría gastrointestinal destaca entre los métodos de monitoreo que han sido desarrollados para detectar hipoperfusión, hipoxia e isquemia local en la mucosa. Esta tecnología permite estimar el pH intramucoso (pHi) para detectar isquemia en la mucosa intestinal. La estimación del pHi por tonometría gástrica o colónica fue desarrollada por Fiddian Green³ (Figura 1). Para estimar el pHi se utiliza un tonómetro TRIP intraluminal.¹² El método proporciona una medición regional de la oxigenación del tejido durante el choque. Un estudio coordinado por Gutiérrez,¹³ demostró reducción significativa en la mortalidad de pacientes de Terapia Intensiva cuando se utilizaba un protocolo agresivo de reanimación guiado por el pHi de la mucosa gástrica. Sin embargo, con esta metodología no es posible establecer el tiempo de isquemia en el tejido intestinal y por consiguiente tampoco da una idea clara de la severidad del daño isquémico.

Una de las terapias que más ha llamado la atención de clínicos e investigadores es la inhibición del óxido nítrico (NO), mediador endógeno que participa en la regulación de la presión arterial y produce relajación del músculo liso vascular.^{14,15} Diversos autores han demostrado clínica y experimentalmente, que la pérdida del tono vascular que caracteriza a la descompensación del choque se debe a la sobreproducción de NO.¹⁴ Esta sobreproducción parece deberse a inducción de la síntesis por citocinas y productos bacterianos.^{14,16} Teóricamente, la inhibición de la síntesis de NO sería uno de los tratamientos para la descompensación del estado de choque. Sin embargo, aun cuando el primer estudio resultó alentador,¹⁷ un estudio multicéntrico reciente tuvo que suspenderse debido a que el grupo tratado con un inhibidor de la síntesis de NO presentó excesiva mortalidad.¹⁸ El grupo de Moncada¹⁹ ha demostrado experimentalmente que el efecto de los inhibidores de la síntesis de NO depende de la etapa del choque en la que se aplican. Cuando se administran tempranamente disminuyen la sobrevida, mientras que la prolongan cuando se administran al inicio de la descompensación. En condiciones clínicas se puede estimar, a partir de datos hemodinámicos, la etapa compensatoria. Sin embargo, la descompensación es muy difícil de estimar porque no hay métodos diagnósticos que sugieran cuándo inicia esta etapa. La tecnología que se propone en el presente estudio ayudaría a estimar la isquemia del tracto gastrointestinal y por ende el tiempo en que sucede la translocación bacteriana. Probablemente esta tecnología ayude a sugerir el tiempo más adecuado para administrar los inhibidores de la síntesis de NO en el estado de choque.

Bases de ingeniería biomédica en la espectroscopia de impedancia

Se han utilizado medidas de impedancia eléctrica para estudiar sistemas biológicos desde finales del siglo XVIII. Diversas investigaciones han buscado caracterizar las propiedades eléctricas fundamentales de tejidos y pueden encontrarse resultados de medidas de impedancia de tejidos diferentes y suspensiones celulares en numerosas publica-

ciones.^{20,21} Estos trabajos nos llevan a varias conclusiones, quizás la más importante sea que desde el punto de vista biomédico no es posible que usemos la impedancia a una sola frecuencia de materiales biológicos para la caracterización y diferenciación eficaz del tejido. La impedancia depende de numerosos factores como la estructura interior del material biológico, la concentración iónica de los líquidos intra y extracelular, la cantidad de agua, la geométrica del tejido, el volumen del material biológico, los cambios producidos por procesos fisiológicos o patológicos, la temperatura, el tipo de medidas, y el tipo de electrodos aplicados. Estos factores pueden cambiar los valores de impedancia en el mismo material biológico.

La aplicación de los principios de espectroscopia de impedancia mejora de forma importante la caracterización de materiales biológicos, pues proporciona información relevante acerca de la estructura del tejido.²² Las medidas de espectroscopia de impedancia son más completas en comparación con las medidas de impedancia simple, debido a que ésta se mide en numerosas frecuencias y los datos se ajustan en el modelo matemático característico del material medido. El análisis gráfico de los datos de espectroscopia de impedancia puede llevar a conclusiones sobre la estructura física y sobre los procesos confinados en el material. Los datos pueden presentarse utilizando gráficos de amplitud y módulo contra frecuencia (espectros) que son útiles en casos en los que el material es principalmente conductivo. En casos principalmente no-conductivos, los espectros de admitancia y constante dieléctrica son más útiles. Si la medición de impedancia tiene propiedades capacitivas en lugar de inductivas, es útil trazar reactancia negativa ($-Im\{Z\}$) como una función de resistencia ($Re\{Z\}$) en el plano complejo (gráficos de Nyquist).

McRae y su grupo han realizado un trabajo importante en la caracterización y el modelo matemático del tejido.²³ Este grupo investigó las características de impedancia de tumores de ratón durante cambios progresivos del tejido inducidos por hipertermia. Por otra parte, Bao²⁴ aplicó la espectroscopia de impedancia a la caracterización y modelación matemática de eritrocitos humanos. La espectroscopia de impedancia puede utilizarse para supervisar cambios de volumen.²⁵ La impedancia del tejido a frecuencias bajas sólo es influenciada por el flujo extracelular, mientras que la impedancia del tejido a frecuencias altas es influenciada por el flujo intercelular y extracelular.

Ristic y Kum²⁶ proponen la espectroscopia de impedancia para monitoreo de isquemia en tejidos superficiales implantados y reconstruidos en cirugía plástica y reconstructiva. Gersing y su grupo han estimado niveles de daño tisular en diferentes órganos.²⁷

Desarrollo de la tecnología en México

Actualmente en México se ha formado un grupo multidisciplinario de investigadores liderado por el Dr. Sacristán. Sus esfuerzos están orientados hacia el desarrollo de una tec-

nología innovadora capaz de estimar directamente el nivel de daño debido a isquemia en la mucosa gastrointestinal mediante mediciones de espectroscopia de impedancia. El objetivo central de este reporte es dar a conocer los principales resultados encontrados por este grupo en los últimos cinco años de trabajo conjunto.

En el laboratorio de instrumentación biomédica del Departamento de Ingeniería Eléctrica de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa se diseñó y construyó un espectrómetro de impedancia prototipo capaz de medir impedancia del tejido a frecuencias hasta de 1MHz.²⁸ Las mediciones se realizan mediante una sonda intraluminal mínimamente invasiva de cuatro electrodos,²⁹ la cual se inserta vía orogástrica, de tal forma que la punta distal esté en contacto con la mucosa gástrica (*Figuras 2 y 3*). El espectrómetro genera una corriente constante en el tejido gástrico y mide la impedancia que éste presenta sobre un rango

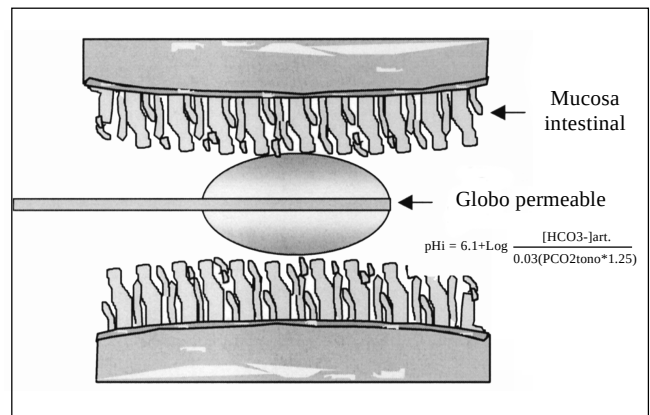


Figura 1. Diagrama esquemático del método de tonometría intraluminal para la determinación indirecta de pH intramucoso (pHi). Una muestra de sangre arterial es tomada simultáneamente y se determina la concentración de iones bicarbonato $[HCO_3^-]$, el pHi en la mucosa gastrointestinal es determinada por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.³

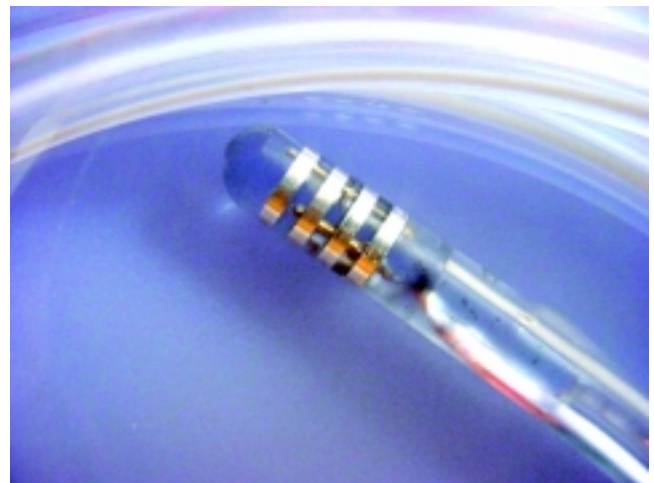


Figura 2. Sonda de cuatro electrodos que se inserta vía orogástrica hasta el estómago para monitoreo de impedancia eléctrica en tejido gástrico.²⁹

de frecuencias específico. Una computadora personal controla las operaciones del instrumento tales como el rango de frecuencias de operación, la captura de datos, su almacenamiento, así como su procesamiento. La corriente de excitación aplicada se distribuye en el tejido siguiendo la ley de Ohm. Cada electrodo se encuentra a un potencial dado y depende de la posición de los electrodos, la distribución de corriente en el tejido y las características eléctricas y geométricas de éste (*Figura 4*). Los electrodos internos de la sonda miden el potencial generado en el tejido mediante la corriente de excitación. La amplitud y

fase de espectroscopia de impedancia son calculados en software para cada frecuencia de excitación.

Estudios previos

Un primer estudio de evaluación de la tecnología descrita se realizó en el Laboratorio Multidisciplinario de Investigación de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. El estudio consistió en inducir choque hipovolémico en conejos anestesiados y determinar si existen diferencias en los espectros de impedancia registrados en el tejido intestinal del

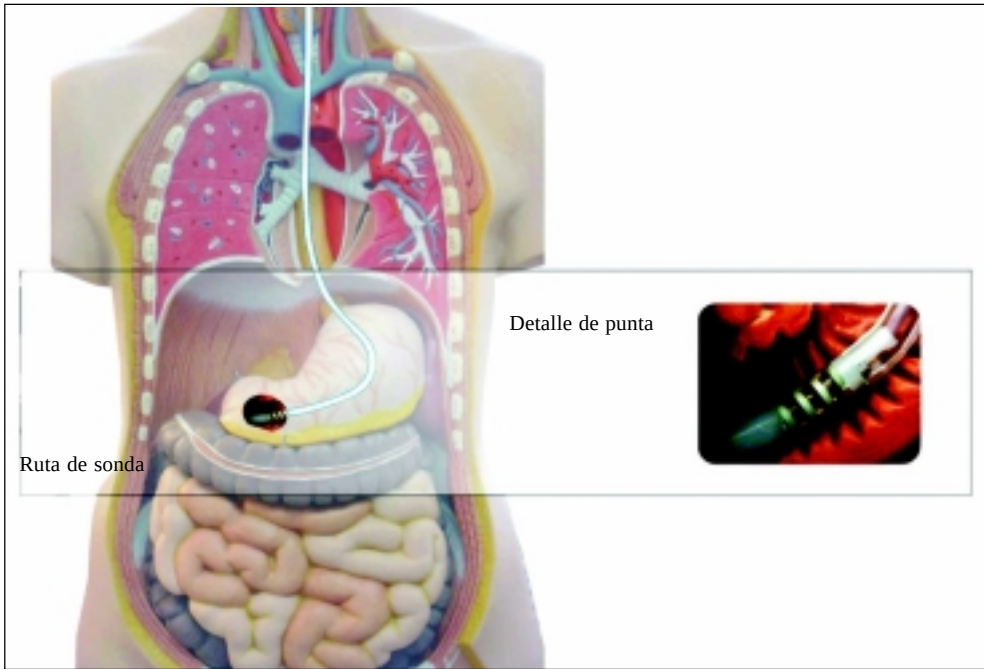


Figura 3. Colocación de la sonda de cuatro electrodos por vía orogástrica en el estómago para monitoreo de impedancia eléctrica en tejido gástrico (cortesía de INNOVAMÉDICA, S.A. de C.V.).

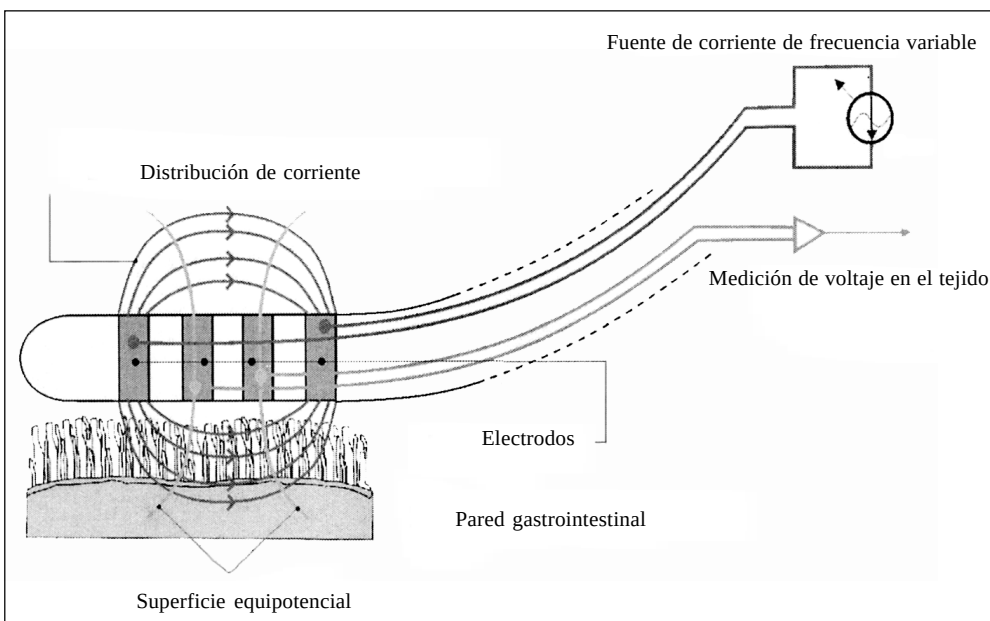


Figura 4. Sistema de cuatro electrodos para medición de impedancia del tejido gastrointestinal. La fuente de corriente produce una excitación senoidal constante en el tejido a través de los dos electrodos exteriores. Las mediciones de voltaje se realizan mediante los dos electrodos interiores.^{28,30}

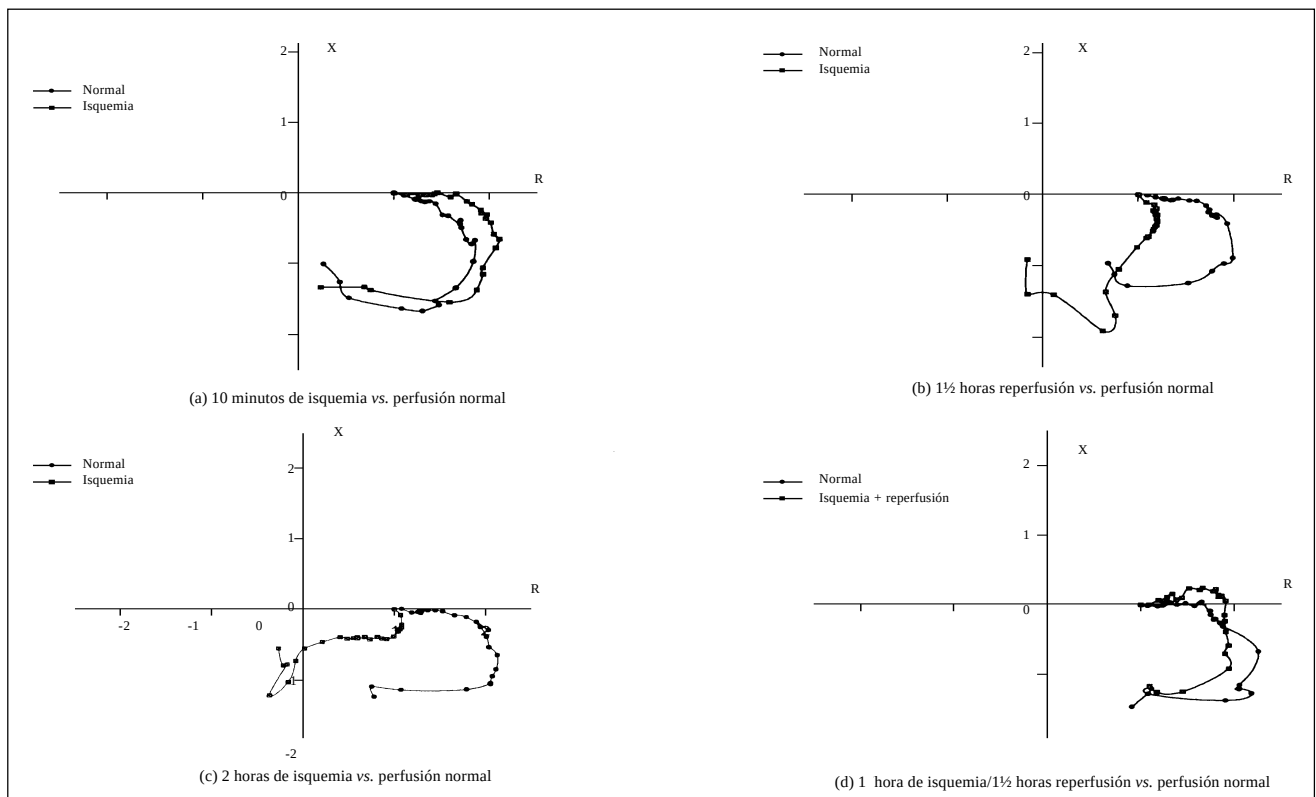


Figura 5. Diagramas de Nyquist de espectros de impedancia medidos en tejido intestinal sano, isquémico e isquémico con reperfusión durante un modelo de choque hipovolémico en conejo (una versión completa de estos resultados se puede consultar en: referencia 30).

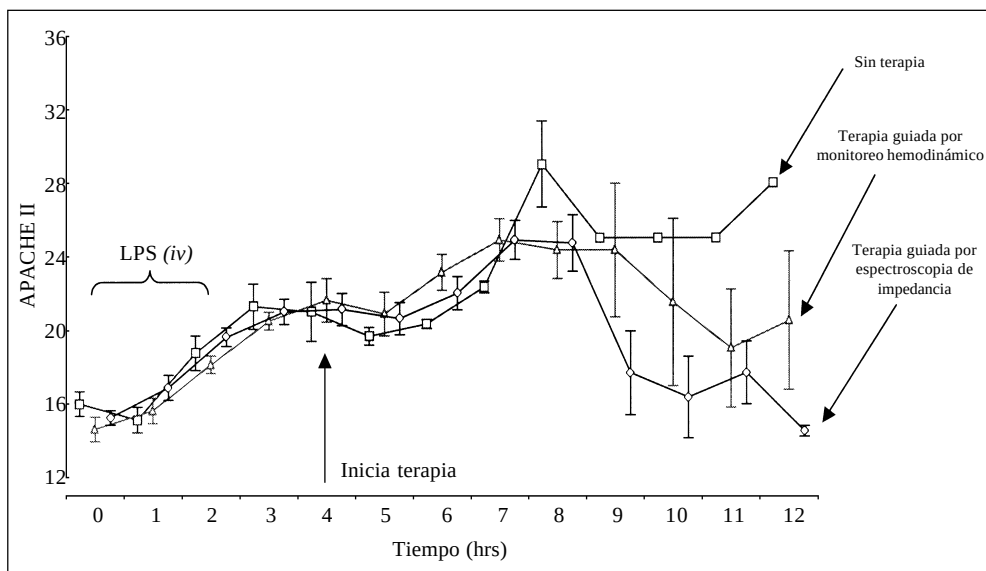


Figura 6. Escala pronóstico de sobrevida APACHE II “modificada” y adaptada a un modelo experimental de choque séptico inducido con lipopolisacárido iv (*Escherichia coli*) en cerdo. Grupo sin terapia (n = 6), grupo cuya terapia fue guiada por parámetros hemodinámicos (n = 8), grupo cuya terapia se guió por espectroscopia de impedancia (n = 8) (reportes detallados de estos resultados se pueden consultar en: referencias 31-33).

conejo bajo diferentes condiciones de isquemia e isquemia-reperfusión. Las condiciones de isquemia fueron estimadas a partir de mediciones de pH_i en función de la progresión del choque. Los resultados demostraron una relación morfológica entre los espectros de impedancia y las diferentes etapas del choque, asumiendo diversos niveles de daño tisular³⁰ (Figura 5).

Posteriormente, en la Sección de Laboratorios de la Escuela Militar de Ingenieros se desarrolló un estudio de validación de la tecnología. El protocolo experimental consistió en inducir choque séptico en cerdos con lipopolisacárido, *Escherichia coli* (LPS) y monitorear las condiciones hemodinámicas tal como se lleva a cabo en las salas de Cuidados Intensivos. Se diseñaron dos medidas terapéuticas de inter-

vención orientadas a promover cambios en la respuesta hemodinámica, así como en la perfusión esplácnica. Una de las medidas terapéuticas fue guiada por parámetros hemodinámicos invasivos convencionales y la otra se guió por espectroscopia de impedancia.³¹ El objetivo central fue demostrar que la terapia de reanimación guiada por espectroscopia de impedancia eléctrica gástrica era más eficiente que la guiada únicamente con parámetros hemodinámicos convencionales. Como medida de comparación se valoró el pronóstico de sobrevivencia. Los resultados mostraron que el monitoreo guiado por espectroscopia de impedancia permitió realizar intervenciones terapéuticas en el manejo del choque en forma más temprana que el guiado por las variables hemodinámicas. Con la espectroscopia de impedancia mejoró la viabilidad de la mucosa gástrica, las condiciones hemodinámicas, así como el pronóstico evaluado a través de una escala APACHE II "modificada" para adaptarse a las condiciones experimentales (Figura 6). De esta manera, la espectroscopia de impedancia fue validada bajo condiciones experimentales específicas y se postuló su potencial como una herramienta adicional en el monitoreo del paciente críticamente enfermo (el reporte detallado de los resultados se puede consultar en las referencias).³¹⁻³³

Perspectiva en el Instituto Armado

El estado de choque, entre otras causas, puede ser ocasionado por hemorragia durante un traumatismo o por heridas de proyectil de arma de fuego. También se presenta durante la deshidratación severa. Estas condiciones pueden presentarse durante las actividades del personal militar. Es por esto que actualmente estamos explorando alternativas de instrumentación electrónica no invasiva para diagnosticar isquemia esplácnica y edema pulmonar. La perspectiva a mediano plazo es la de proporcionar al Servicio de Sanidad Militar una herramienta de monitoreo a distancia del paciente traumatizado en operaciones de campaña. La tecnología que se propone se está proyectando como una modalidad innovadora de telemedicina a través de líneas de telecomunicaciones soportadas por la infraestructura regional del Servicio de Transmisiones Militares. De llegarse a desarrollar y validar esta tecnología, brindará una oportunidad al personal militar que desarrolle actividades en las que puede presentarse una situación que los lleve a sufrir estado de choque. La tecnología permitiría, a distancia, evaluar al paciente y optimizar el tratamiento en condiciones en las que la evacuación a escalones sanitarios superiores es difícil.

Referencias

1. Fiddian-Green RG, Amelin PM, Hermann JB, et al. Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic operations. *Arch Surg* 1986; 121: 654-60.
2. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. *Arch Surg* 1986; 122: 881-6.
3. Fiddian-Green RG. Tonometry: Theory and applications. *Intensive Care World* 1992; 9: 60-5.
4. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Coll Surg Engl* 1988; 70: 128-34.
5. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 321-4.
6. Doglio G, Pusajo J, Egurola M, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1037-40.
7. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, et al. Ischemic injury in the car intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982; 82: 9-15.
8. Fink MP, Fiddian-Green RG. Care of the gut in the critically ill "Splanchnic perfusion and multiple organ failure". Vol. 377. Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH (Eds.). St. Louis, USA: The C.V. Mosby Co.; 1989, p. 86.
9. Gumbrell GP. Development of a pH tissue ischemia monitor, M.S. Thesis, Worcester Polytechnic Institute Library, Worcester, MA 1997.
10. ACCM practice parameters, Part 2. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-60.
11. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trials of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patient. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
12. TRIP™ Catheters. Tonometrics Div. Datex-Instrumentarium Corp.
13. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339: 196-9.
14. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.
15. Reess DD, Monkhouse JE, Cambridge D, et al. The role of nitric oxide in a conscious mouse model of endotoxin shock. *Br J Pharmacol* 1995; 114-23.
16. Reess DD, Celtek S, Palmer RMJ, et al. Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone: An insight into endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 173: 541-7.
17. Petros A, Lamb G, Leone A, et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovascular Res* 1995; 28: 34-9.
18. Grover R, López A, Lorente J, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled, doubleblind study of the nitric synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Abstr. Crit Care Med* 1999; 27-33.
19. Lazló F, Whittle BJR, Moncada S. Time-dependent enhancement or inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestine by nitric oxide synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 1309-15.
20. Geddes LA, Baker LE. The specific resistance of biological material - A compendium of data for the biomedical engineering and physiologist. *Med & Biol Engineering* 1966; 5: 271-93.
21. Gielen FLH, Wallinga-de Jonge W, Boon KL. Electrical conductivity of skeletal muscle tissue. Experimental results from different muscles in vivo. *Med & Biological Engineering & Computing* 1984; 22: 569-77.
22. Kyle AH, Chan CT, Minchinton AI. Characterization of three-dimensional tissue cultures using electrical impedance spectroscopy. *Biophys J* 1999; 76: 2640-8.
23. McRae DA, Esrick MA. Changes in electrical impedance of skeletal muscle measured during hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1993; 9: 247-61.
24. Bao JZ, Davis CC, Sehmukler RE. Impedance spectroscopy of human erythrocytes: System calibration and nonlinear modelin. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 1993; 40: 364-78.
25. Gerth WA, Watke CM. Electrical impedance spectroscopie monitoring of body compartmental volume changes. *J Clin Engineering* 1993; 18: 253-60.
26. Kun S, Peura RA. Tissue ischemia detection using impedance spectroscopy. *Proceedings, IEEE/EMBS 16th Annual International Conference* 1994; 868-9.
27. Gersing E. Impedance spectroscopy on living tissue for determination of the state of organs. *Bioelectrochem Bioenerg* 1998; 45: 145-9.
28. Othman S. Espectrómetro de impedancia para monitoreo de daño isquémico tisular, Tesis de Maestría de Ingeniería Biomédica, UAM-Iztapalapa, México; 1999.

29. Sacristán E. Impedance spectroscopy system and catheter for ischemic mucosal damage monitoring in hollow viscous organs, US patent application No. 09/907, 781, 2001.
30. González CA, Villanueva C, Othman S, et al. Impedance spectroscopy for monitoring ischemic injury in the intestinal mucosa. *Physiol Meas* 2003; 24: 277-89.
31. González CA. Validación de la terapia guiada por espectroscopia de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido. Tesis de Doctorado en Ingeniería Biomédica. UAM-Iztapalapa, México, 2003.
32. González CA, Villanueva C, Toman S, et al. Classification of impedance spectra for monitoring injury in the gastric mucosa in a septic shock model in pigs. *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Cancún 2003.
33. González CA, Villanueva C, Othman S, et al. Therapy guided by gastric impedance spectroscopy in a septic shock model in pigs, *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, San Francisco Cal. September; 2004.