

Impeditividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical

Impeditividad eléctrica en cáncer cervical

Electrical impedivity in the early detection of cervical cancer

David Alejandro Miranda Mercado¹, Elga Johanna Vargas Carreño², Carlos Javier Zamora Rangel¹

RESUMEN

La espectroscopia de impeditividad eléctrica (EIE) es una técnica que permite estudiar las propiedades eléctricas de los materiales, como por ejemplo, el tejido humano. El objetivo de esta investigación fue comparar la EIE con la histopatología de cérvix y determinar la capacidad de la EIE de diferenciar entre tejidos normales y lesiones neoplásicas asociadas a cáncer de cervix. El espectro de impeditividad eléctrica se midió en tejido cervical *in vivo* y *ex vivo*. Las medidas EIE se compararon con los resultados obtenidos del estudio histopatológico de las mismas muestras y se encontró una correlación significativa ($p < 0,05$) entre la EIE y el diagnóstico histopatológico. Los resultados de esta investigación pueden ser utilizados en futuros estudios para validación de nuevas técnicas diagnósticas que utilicen la histopatología como estándar de oro. *Salud UIS 2010; 42: 212-219*

Palabras clave: Neoplasias del cuello uterino, detección precoz de cáncer, impeditividad eléctrica

ABSTRACT

The electrical impedivity spectroscopy (EIS) is a technique used to study the electrical properties of the materials, including human tissue. The objective of this research was the comparison between EIS and the cervix histopathology and determinate the capability of the EIS to differentiate between normal and neoplastic tissue. In this research, the electrical impedivity spectrum in cervical tissue was measured *in vivo* and *ex vivo*. The EIS measures were compared with the histopathological study results for each tissue. A significant correlation in the discrimination between the normal and abnormal tissue was obtained ($p < 0.05$). The results of this research could be employed in the future studies for validation of new diagnostic techniques using the histopathology results as the gold standard. *Salud UIS 2010; 42: 212-219*

Keywords: Uterine cervical neoplasms, early detection of cancer, electric impedivity

1. Ciencia de Materiales Biológicos y Semiconductores (CIMBIOS), Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

2. Grupo Patología Quirúrgica US, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Correspondencia: David A. Miranda. Ph.D(c), Magister en Ingeniería, Físico e Ingeniero Electrónico, Carrera 27-Calle 9, Ciudad Universitaria, Universidad Industrial de Santander, Escuela de Física, Bucaramanga, Colombia, Telefono: (57) 7 634 4000 Extensiones 2384, 2286, Email: dalemir@uis.edu.co

Recibido: 14 de junio de 2010 - **Aprobado:** 13 de diciembre de 2010

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es la neoplasia con mayor potencial de prevención. Sin embargo, anualmente contribuye con más de cuatrocientos mil nuevos casos en el mundo, de los cuales el 80% ocurren en países en vías de desarrollo¹ y ocupa el segundo lugar en mortalidad mundial por cáncer en la mujer².

En América Latina y el Caribe las tasas anuales de cáncer de cérvix se mantienen altas, generalmente por encima de veinte casos por cada cien mil mujeres³. En Colombia las tasas de incidencia y mortalidad indican que se presentan treinta y seis casos nuevos y dieciocho muertes al año por cada cien mil mujeres^{2,3}, situación que podría modificarse con mejores programas de prevención del cáncer cervical.

La ineficiencia de los programas de prevención puede relacionarse con deficiencias en el acceso y calidad de los servicios de salud, la ubicación geográfica, pobres condiciones socio-económicas y educativas, aspectos culturales y psico-sociales de las poblaciones³, así como la alta tasa de resultados de citología no reclamados por las pacientes.

La citología cervical convencional goza de aceptación mundial y es el prototipo de las pruebas de tamizaje, caracterizada por su bajo costo, sensibilidad y especificidad, del orden de 59% y 85% respectivamente, con variaciones significativas dependientes del tipo de lesión y de los grupos de edad^{4,6}.

Esta problemática ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias y métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y rápida entrega de resultados, los cuales están basados en la medición de algunas propiedades físicas y químicas del tejido cervical. Una de estas nuevas técnicas es la espectroscopia de impedividad eléctrica (EIE)^{7,8}, cada vez más utilizada para analizar el estado de diversos materiales, entre ellos, tejido humano in-situ, *in vitro* y *ex vivo*^{9,10}.

La espectroscopia de impedividad eléctrica (EIE) es una técnica experimental que permite estudiar el comportamiento eléctrico de un medio utilizando corrientes eléctricas que varían en el tiempo con diferentes frecuencias de oscilación. El espectro de impedividad eléctrica puede representarse gráficamente en un plano cartesiano donde el eje de las abscisas corresponde al logaritmo de la frecuencia de la excitación y el eje de las ordenadas a la parte real de la impedividad eléctrica.

El objetivo de esta investigación fue comparar los resultados de estudios histopatológicos de cérvix con parámetros característicos del espectro de impedividad eléctrica medido en cuello uterino para estudiar la detección temprana del cáncer de cuello uterino. En esta investigación se desarrolló una metodología para el procesamiento de tejido epitelial de cuello uterino y la toma de datos que puede ser usada en otros estudios similares.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal para la recolección de las muestras y estudios histopatológicos realizadas en muestras obtenidas de cuello uterino. La caracterización eléctrica *in situ* de los tejidos fue realizada con la técnica espectroscopia de impedividad eléctrica con la ayuda del bioimpedanciometro MARK III, de diseño y fabricación inglés. Los datos experimentales obtenidos con dicho equipo fueron procesados con el algoritmo Miranda-López⁸. Finalmente, los resultados obtenidos con los estudios histopatológicos fueron comparados con los parámetros del modelo de Cole-Cole obtenidos al aplicar el algoritmo Miranda-López⁸ a los datos experimentales de impedividad eléctrica.

Población de estudio

Se seleccionaron 17 mujeres con edades comprendidas entre 23 y 70 años (media de 44 años) con diagnósticos de lesiones displásicas y carcinoma cervical mediante citología cervical convencional o mediante biopsia cervical. El tejido cervical obtenido de estas pacientes corresponde a productos de histerectomías, conizaciones y biopsias cervicales bajo visión colposcópica realizadas en el Hospital Universitario de Santander (HUS) y el Hospital de Floridablanca, Santander. En el caso de las histerectomías se considero como criterio de exclusión la quimioterapia o radioterapia previa.

Equipo de medición de la impedividad eléctrica (EIE)

Para la medición del EIE se empleó el bioimpedanciometro monocanal MARK III de Sheffield, (UK) debidamente calibrado y una sonda de medición tetrapolar (**Figura 1**). Este equipo toma, para cada una de las siete frecuencias en las que opera, cincuenta valores de impedividad eléctrica. La descripción completa de los módulos que integran este dispositivo y la forma de operación han sido reportadas por González, Walker y colaboradores^{12,13}. El MARK III cumple con

las normas internacionales de seguridad eléctrica para la paciente: IEC601 y BS5724 contenidas en la norma colombiana NTC-IEC60601.



Figura 1 (a) Sistema monocanal Mark III. Sheffield. UK.

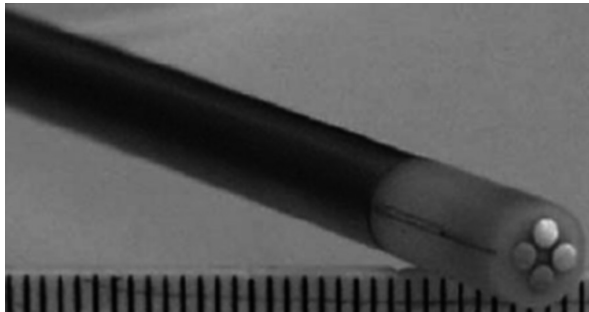


Figura 1(b). Sonda de medición tetrapolar.

Registro de datos

Para el registro de los datos se diseñó un formato denominado “Formulario para la medición del EIE del cuello uterino” (Figura 2), el cual incluye 14 variables agrupadas en 5 módulos: datos de la paciente, parámetros del equipo de medición, evaluación clínica de la lesión, mediciones del EIE e investigador responsable.

DATOS DE LA PACIENTE		Fecha:	
Nombre:		Historia:	
Edad:		Hora de la Cirugía:	
PARÁMETROS DEL EQUIPO DE MEDICIÓN			
Nombre del archivo:			
Ganancia:	1	2	4
Corriente	10 μA	20 μA	40 μA
EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA LESIÓN			
MEDICIONES			
#	Hora	Observaciones	
MÉDICO:			
INGENIERO: David Alejandro Miranda Mercado			

Figura 2. Formulario para toma de datos.

Zonas de medición y área

Se definieron ocho zonas fijas para tomar las mediciones del EIE (Figura 3) teniendo en cuenta que la zona caracterizada por la sonda tetrapolar es del orden del área transversal de la misma.¹⁴ Para calcular el porcentaje de tejido caracterizado con las ocho mediciones es necesario plantear un modelo geométrico del cérvix. El área superficial cervical puede ser modelada como un disco cuyo diámetro interior corresponde al diámetro del canal endocervical y el exterior al diámetro total del cérvix. El área de un disco está dada por la expresión $A = \pi (d_e^2 - d_i^2) / 4$, donde d_e y d_i corresponden al diámetro exterior e interior, respectivamente.

Si se asumen las siguientes dimensiones para el cérvix¹⁵: diámetro exterior de 2,55 cm y diámetro del canal endocervical de 0,20 cm, entonces el área superficial sería del orden de 5,09 cm². El diámetro aproximado de la sonda de medición es de 0,60 cm, por lo tanto, el área transversal de la sonda de medición es, aproximadamente, 0,28 cm². El área caracterizada

con las ocho mediciones será el producto de ocho por el área de la sonda de medición, lo cual corresponde aproximadamente a 2,24 cm². Esto equivale al 44,0 % del área total del cérvix.

La mayoría de lesiones pre-malignas y malignas del cérvix se originan en la zona de transformación¹⁶, por lo tanto, es necesario identificar cuál es la proporción de esta zona que se está caracterizando con la medición eléctrica EIE. Para realizar este cálculo se puede determinar la proporción de tejido caracterizado por las mediciones 1 a 4 (**Figura 3**), respecto a un disco de diámetro exterior igual a dos veces el diámetro de la sonda de medición mas el diámetro del endocérnix y un diámetro interior igual al diámetro del endocérnix, lo cual corresponde a un 79,7%. Por consiguiente, al utilizar ocho puntos de medición en cruz, se está caracterizando cerca de la mitad del cérvix, donde la mayor parte (80,0%) corresponde al área de transformación.

Estandarización de la secuencia de medición e identificación de los puntos medios eléctricamente

Como es necesario conocer a qué zona de medición corresponde cada archivo digital de datos, se debió definir una secuencia estándar para todas las mediciones. Por esta razón, las mediciones se realizaron siguiendo el sentido de las manecillas del reloj, desde el área cercana al orificio cervical externo (OCE) hacia el borde externo del cérvix, como se muestra en la (Figura 3).



Figura 3. Zonas de medición del espectro de impeditividad eléctrica cervical.

Mediciones *ex vivo*

En el cérvix del útero obtenido por histerectomía, posterior a las medidas EIE, se marcó cada sitio de medición eléctrica con tinta china negra y se realizaron 4 cortes representativos correspondientes a las zonas 1-5, 2-6, 3-7 y 4-8 (**Figura 3**), los cuales se depositaron en cajas plásticas individuales rotuladas con el número del quirúrgico y un segundo número correspondiente a los puntos de medición del EIE (**Figura 4**). La marcación

con tinta china se realizó para identificar en el momento del estudio histopatológico, la porción correspondiente a la zona de incidencia de la sonda de medición, lo cual garantiza que el tejido analizado al microscopio es el mismo caracterizado con la medida eléctrica.

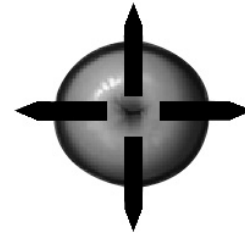


Figura 4. Esquema de los sitios de corte cervical en productos de histerectomía.

Mediciones *in situ*

En las pacientes programadas para conización, se realizó valoración *in situ* del espectro de impeditividad eléctrica cervical con registro de los datos en el formato creado para tal fin. Los productos de conización fueron orientados con hilo de sutura (cerca al extremo de la zona 5), se fijaron en formol al 10,0% y fueron llevados en recipientes plásticos al laboratorio de Patología donde se marcaron las ocho zonas de medición con tinta china.

Para el procesamiento de los conos cervicales, se dividió con bisturí en labio anterior y posterior empleando como punto de referencia la sutura ubicada en la zona correspondiente a la zona 5 (**Figura 3**). Posteriormente se realizaron cortes seriados de cada labio siguiendo las manecillas del reloj y rotulando cada fragmento con el número del quirúrgico y posteriormente con la numeración continua de acuerdo con la secuencia de corte. Cada fragmento del cuello uterino debía tener unas dimensiones no mayores de 2,50 cm de longitud por 1,50 cm de ancho y 0,40 cm de espesor.

Para el procesamiento de las biopsias se ubicó cada fragmento sobre un papel servilleta, se impregnó con una gota de eosina, se dobló y se depositó en cajas plásticas rotuladas con el número del quirúrgico y un segundo número correspondiente al sitio del cérvix del cual se tomó la muestra (**Figura 3**).

Una vez depositado el material quirúrgico en sus respectivas cajas plásticas (producto de histerectomía, conización o biopsia cervical) se introdujeron en formol tamponado al 10,0%, en una proporción 1:20 durante seis horas.

Procesamiento del tejido

Una vez empacado el tejido se realizó el proceso estándar de deshidratación, aclaramiento, impregnación en parafina y corte de cada una de las muestras en un micrótopo rotatorio marca Jung. Se realizaron cortes de 3 micras de espesor y se fijaron sobre láminas portaobjetos, previa coloración con hematoxilina-eosina (H-E). Por último, se secaron al aire y se cubrieron con laminilla de vidrio de 44 x 22 mm, previa aplicación de resina sintética.

Sistema de clasificación de las lesiones del cérvix

Para el estudio histopatológico cervical se empleó el sistema de clasificación de Bethesda 2001¹⁷ que divide las lesiones cervicales en lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL).

Para efectos de clasificación, en este estudio se definieron las categorías LSIL, HSIL, CAS y NO, como se describe a continuación: en la categoría LSIL se incluyeron las displasias leves y los cambios citopáticos secundarios a infección por virus del papiloma humano (VPH). Bajo la categoría HSIL se incluyeron sólo los grados de displasia moderada y severa pero no al carcinoma in situ. La categoría CAS, de carcinoma, incluye todas las neoplasias epiteliales malignas primarias in situ o infiltrantes del cérvix. Por último, en la categoría NO, de normal, se incluyeron todos los tejidos sin lesiones histológicas.

Procesamiento y análisis de resultados

Las medidas EIE fueron procesadas con el algoritmo Miranda-López⁸, el cual permite ajustar los espectros de impeditividad eléctrica a un modelo físico conocido como el modelo de Cole-Cole, además de extraer cuatro parámetros numéricos: R_i , R_o , α y τ , ver (**Figura 5**). El algoritmo Miranda-López⁸ se puede resumir en los siguientes procedimientos: primero, los datos experimentales, consistentes en las frecuencias de medición y la parte real del espectro de impeditividad eléctrica, son introducidos en dos vectores. Segundo, se usa un ajuste por mínimos cuadrados tipo multilingüe para estimar una primera aproximación de la parte imaginaria del espectro de impeditividad eléctrica. Tercero, para minimizar el tiempo de búsqueda, se usa el algoritmo Xiang para estimar la primera aproximación de los parámetros del modelo de Cole-Cole. Cuarto, se implementa un algoritmo genético

para minimizar el error cuadrático medio entre los datos experimentales y datos simulados a partir del modelo de Cole-Cole variando los parámetros del modelo a partir de la primera aproximación. Finalmente, al lograr la convergencia del algoritmo se obtienen los parámetros del modelo de Cole-Cole que mejor describen los datos experimentales.

Los parámetros del modelo de Cole-Cole obtenidos con el algoritmo Miranda-López⁸ se pueden interpretar de la siguiente manera: R_o es la resistividad eléctrica a baja frecuencia, relacionada con la conducción eléctrica a través del medio extracelular; R_i , la resistividad eléctrica a altas frecuencias, relacionada con la conducción eléctrica intracelular; τ , el tiempo medio de relajación eléctrica, relacionado con la capacidad del tejido de ser orientado eléctricamente y $\alpha = a$, es un parámetro asociado a la heterogeneidad del tejido⁷⁻¹¹.

Los datos experimentales fueron analizados cuantitativamente empleando el análisis de varianza unidireccional “ANOVA one way”. Esta prueba estadística de múltiples grupos se utilizó para determinar diferencias significativas y reales ($p \leq 0,05$) empleando varianzas y medias entre los resultados histopatológicos y los parámetros del modelo Cole-Cole. La prueba ANOVA permite analizar si los resultados histopatológicos para anomalías de células epiteliales escamosas cervicales pueden ser discriminados empleando los parámetros del modelo Cole-Cole.

RESULTADOS

Se realizó la medición del EIE y el estudio histopatológico a 17 pacientes con edades entre 23 y 70 años con (media de 44 años) a quienes se practicaron 28 biopsias (41,0%), 2 conizaciones (12,0%) y 8 histerectomías (47,0%) que en conjunto representaban 124 especímenes histopatológicos. Sin embargo, sólo se incluyeron en el estudio nueve pacientes a las cuales corresponden 64 especímenes quirúrgicos, (**Tabla 1**) casos 1 al 9. Las razones de exclusión de las 8 pacientes restantes fueron: fallas en el proceso de recolección de las muestras (un caso con dos biopsias dentro del mismo frasco), fallas del bioimpedanciómetro (dos casos), toma errónea de los datos (un caso con medidas de la EIE en zonas diferentes a las estudiadas microscópicamente) y cuatro casos por quimioterapia o radioterapia previa, (**Tabla 1**) pacientes 10 a 17. En la (**Figura 5**) se muestran dos EIE correspondientes a tejido normal (a) y un carcinoma invasor (b).

Tabla 1. Relación de las pacientes, especímenes y diagnósticos histopatológicos.

PACIENTE	TIPO DE ESPECIMEN	Nº DE ESPECÍMENES PROCESADOS	REPORTE HISTOPATOLÓGICO
1 ^a	Biopsias	4	4 Normales
2 ^b	Conización	8	6 Normales, 2 LSIL ^c
3 ^b	Histerectomía	4	4 Carcinoma <i>in situ</i>
4 ^a	Biopsias	4	1 Normal, 3 HSIL ^d
5 ^b	Histerectomía	4	4 Carcinoma infiltrante
6 ^b	Histerectomía	4	4 Adenocarcinoma infiltrante
7 ^b	Histerectomía	4	4 Normales
8 ^b	Histerectomía	4	4 Carcinoma infiltrante
9 ^a	Biopsias	4	4 LSIL
10 ^a	Biopsias	4	1LSIL, 3 Carcinoma in situ
11 ^b	Biopsias	4	2 LSIL, 2 HSIL
12 ^a	Biopsias	4	4 Normales
13 ^b	Histerectomía	4	4 Carcinoma infiltrante
14 ^a	Biopsias	4	2LSIL, 1 HSIL, 1 Carcinoma in situ
15 ^b	Conización	8	2 Normales, 1 HSIL, 5 Carcinoma in situ
16 ^b	Histerectomía	4	4 Adenocarcinoma infiltrante
17 ^b	Histerectomía	4	4 HSIL

^a Pacientes del Hospital San Juan de Dios Floridablanca ESE, Santander; ^b Pacientes del HUS hospital Universitario de Santander ESE, Bucaramanga, Santander; ^c LSIL: lesiones intraepiteliales de bajo grado; ^d HSIL: lesiones intraepiteliales de bajo grado.

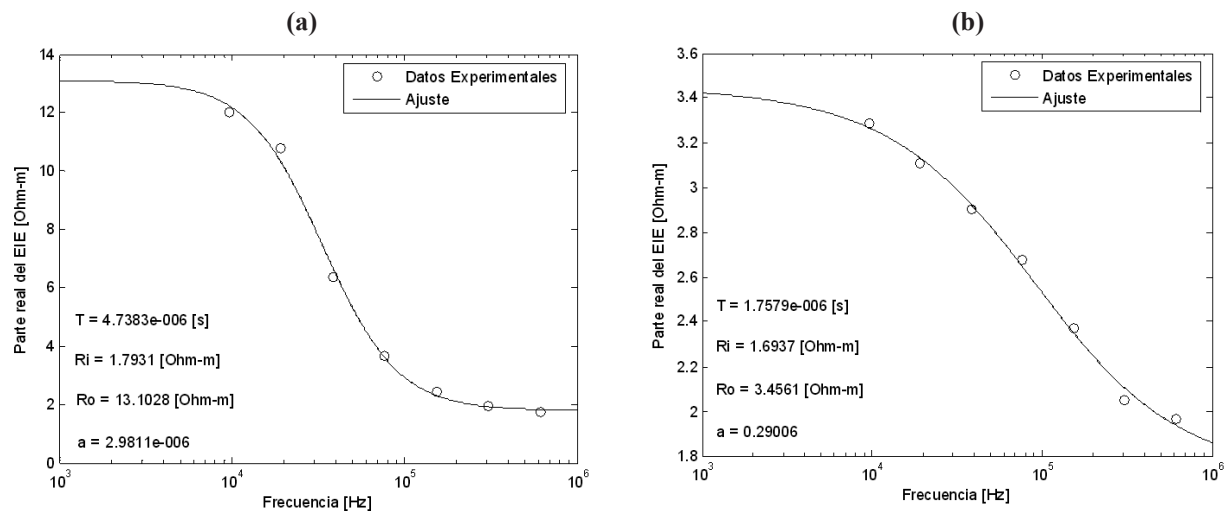


Figura 5. Parte real del espectro de impedividad eléctrica para un paciente con cervix normal (a) y otra con carcinoma invasor (b).

Las medidas eléctricas cervicales se agruparon en 4 categorías: NO, LSIL, HSIL y CAS de acuerdo con los resultados del estudio histopatológico y posteriormente cada uno de los espectros de impedividad eléctrica fueron parametrizados utilizando el algoritmo computacional desarrollado por Miranda y López⁸.

En la (Tabla 2) se resume el resultado del estudio ANOVA asumiendo como hipótesis nula: “no es posible discriminar el estadio de neoplasia intraepitelial de tejido de cuello uterino utilizando los parámetros del modelo de Cole-Cole” y criterio de exclusión $p \leq 0,05$ ¹⁸.

Tabla 2. Resumen del análisis de varianza (ANOVA).

	$m = \frac{R_o - R_i}{R_o}$	R_o	$c = 1 - \alpha$	τ
$p =$	$2.4e - 007 \approx 0.00$	0.01	0.09	0.05

DISCUSIÓN

La medida del espectro de impeditividad eléctrica, con una excitación de corriente, corresponde a una medida que puede ser realizada con un equipo de relativo bajo costo. Los espectros de impeditividad eléctrica medidos en un determinado medio suelen ser analizados utilizando modelos físicos que permitan comprender el fenómeno de propagación eléctrica que tiene lugar en dicho medio. El modelo más empleado para aplicaciones médicas es el de Cole-Cole⁸ y el ajuste de los datos experimentales a este modelo se hace con la ayuda de poderosas herramientas computacionales, como el algoritmo desarrollado por Miranda y López⁸.

La adición de formol al 10,0% o de solución salina fisiológica al recipiente donde se trasladaron los productos de histerectomía generó alteraciones importantes en las medidas del EIE las cuales consideramos están relacionadas con la desnaturalización de las proteínas y destrucción de los puentes de hidrógeno presentes en las estructuras cuaternarias en el caso del formol y disminución en el valor de la resistividad eléctrica del tejido en el caso de la adición de solución salina. Estos hallazgos permitieron establecer que el tejido para mediciones *ex vivo* debe ser enviado al laboratorio en fresco dentro de un recipiente plástico, es decir, sin adición de formol, solución salina u otras sustancias similares y no debe envolverse en gasa, algodón, papel absorbente, ni ningún otro material que pudiera extraer electrólitos cervicales que teóricamente podrían modificar las mediciones del EIE. En nuestro estudio, se utilizó un recipiente plástico como medio de transporte del tejido porque este elemento no modifica las características eléctricas y disminuye el riesgo de accidentes ocupacionales relacionados con la utilización de recipientes de vidrio.

Cuando las mediciones eléctricas en productos de histerectomía se realizaban durante las primeras dos horas, posteriores a la extracción quirúrgica, no se presentaban variaciones significativas del EIE, lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura por Schwan¹⁹, Grinmes y Marticen¹⁰.

Los rangos para los parámetros del modelo de Cole-Cole obtenidos en esta investigación concuerdan

numéricamente con los reportados por Brown y colaboradores en estudios comparativos similares donde usaron colposcopia y EIE^{7, 12, 13}. Esto sugiere que la EIE puede ser independiente de las características raciales de la población en estudio debido a que la investigación realizada por Brown y colaboradores se realizó en población anglosajona mientras que nuestra investigación ha sido realizada en población latinoamericana.

Por último, en esta investigación se desarrolló un protocolo para la toma de los EIE y el procesamiento de los tejidos utilizados en el estudio. Al aplicar el protocolo desarrollado, y después de procesar los datos, se encontró una marcada correlación entre algunos parámetros del modelo de Cole-Cole y el estudio histopatológico realizado al tejido sobre el cual se realizó la medida del EIE, (**Tabla 2**). Este hallazgo sugiere que la EIE permite discriminar entre tejido normal y anormal, por lo tanto, la metodología utilizada en este estudio podría ser empleada para el tamizaje de neoplasia intraepitelial de cuello uterino. Sin embargo, la pequeña población de este estudio motiva a la realización de un estudio en el cual se incluya un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

Se encontró una correlación significativa ($p < 0,05$) entre las medidas eléctricas de tejido cervical y el estudio histopatológico. Esta correlación indica que es posible utilizar la espectroscopia de impeditividad eléctrica para discriminar tejido normal de las lesiones displásicas y neoplásicas del cuello uterino con la ventaja de permitir una entrega inmediata de los resultados y de identificar las zonas más apropiadas para la toma de las biopsias cervicales contribuyendo a agilizar los flujogramas de atención de las pacientes con patologías.

Por otro lado, las condiciones previas a la toma de medidas del EIE, el protocolo de medición, las condiciones para el traslado y el procesamiento de los tejidos cervicales descritos en este estudio, garantizan que las áreas caracterizadas eléctricamente correspondan a las evaluadas mediante el estudio histopatológico. Esto permite una adecuada correlación entre estas dos técnicas diagnósticas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la Universidad Industrial de Santander

(VIE-UIS), proyecto 5133, COLCIENCIAS, Hospital Universitario de Santander, Hospital de Floridablanca, además de las sugerencias y colaboración de diversos investigadores: PhD. Clara González y PhD. Carlos González de la Universidad de Caldas, Manizales, Colombia, MD. Esp. Jairo Corso Salamanca y MSC. Jaime G. Barrero P. de la Universidad Industrial de Santander así como a MD. Esp. Jorge Mejía. Por último, un especial agradecimiento para el MD. Esp. Jorge Humberto Echeverri Perico por sus sugerencias, críticas, comprensión y apoyo durante la investigación, al MD. Gerzaín Rodríguez por sus críticas, colaboración, sugerencias y revisión del artículo y a Ph.D Elena Popel por sus comentarios y sugerencias.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente estudio se obtuvo aprobación del comité de ética de Universidad Industrial de Santander y se obtuvo consentimiento por parte de las pacientes involucradas en el estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existieron conflictos de interés en la realización del presente trabajo

REFERENCIAS

1. Aguilar J, Leyva A, Angulo D, Salinas A, Lazcano E. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Rev Saude Pública* 2003; 37(1): 100-106.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. Version 2.0*, IARC Press, Lyon, 2004.
3. Merle J. Lewis. *Análisis de la Situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe*. Organización Panamericana de la Salud. Unidad de enfermedades no transmisibles. Washington, DC. 2004.
4. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol* 1991; 35(1): 8-14.
5. Sanabria J G, Herrera M A, Abreu M, Salgueiro V, Palacios G. sensibilidad y especificidad de la citología orgánica cervical. Pinar del río. Cuba. 2005. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/final/vistaImpresion.asp?id_trabajo=450. Última visita 18 de marzo de 2010.
6. García E, Díaz J, Melo M. Validación de la citología cervicouterina convencional con prueba de referencia histopatológica en la identificación de cáncer escamocelular invasor. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006; 71 (3): 184-188.
7. Brown, BH; Milnes, P; Abdul, S; et al., Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study, *BJOG-An International Journal Gynaecology Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112 (6): 802-806.
8. Miranda David A., López Rivera S. A. Determination of Cole–Cole parameters using only the real part of electrical impedivity measurements. *Physiol Meas* 2008; 29: 669-683.
9. Barsoukov Evgenij, Macdonald J. Ross. *Impedance Spectroscopy Theory, Experiment, and Applications*, Second Edition. USA: Wiley & Sons, Inc., 2005.
10. Grimnes Sverre, Martinsen Ørjan G. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*, Second Edition. Great Britain: Academic Press, 2008.
11. Miranda David A., Barrero Jaime y Hecheverri Jorge. Estudio para la detección temprana del cáncer de cuello uterino. Colombia: SiC Editorial, 2007.
12. González C. Endoscopic measurement of electric impedance spectra and their dependence on tissue properties in Barrett's Oesophagus. Sheffield, UK. Tesis doctoral. University of Sheffield. Department of Medical Physics and Clinical Engineering, 2001.
13. Walker D, Brown B, Hose D. Modelling the electrical impedivity of normal and premalignant cervical tissue. *Electronics Letters*. 2000; 36 (19): 1603-1604.
14. Miranda David A., Barrero Jaime. Zona de Incidencia de una Sonda Tetrapolar para la Espectroscopia de Impedancia Eléctrica en Tejido Humano In-Vivo. *UIS Ingenierías* 2006; 5 (2): 151-161.
15. Mills S E. *Histology for pathologists*. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
16. Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* New York. Springer. 2002.
17. Solomon D, Nayar R. *El sistema Bethesda para informar citología cervical*. Buenos Aires. Ediciones Journal; 2005.
18. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*, tercera edición. México: McGrawHill, 2003.
19. Schwan H. Electrical properties of tissue and cell suspensions in: *Advances in Biological and Medical Physics*. Vol 5, Editors: J.H Lawrence and C.A Tobias. Academic Press: New York, 1957: 147-209.