

Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopía de impedancia eléctrica.

David Alejandro Miranda Mercado,^{1,4} Jaime Guillermo Barrero Pérez,^{2,4} Jorge Humberto Echeverri Perico³

Se presentan los resultados de un estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en la medición de las propiedades eléctricas del tejido epitelial de cérvix. El objetivo de esta investigación fue estudiar parámetros del espectro de impedancia eléctrica correlacionados con neoplasia intraepitelial. Fueron realizadas setenta mediciones en nueve pacientes en las instalaciones del Hospital Universitario de Santander y el Hospital de Floridablanca, bajo supervisión médica y con previa autorización de las mismas. Las medidas se tomaron con el impedanciometro mono canal MARK III, desarrollado en la Universidad de Sheffield (UK), y una sonda tetrapolar previamente calibrada. Este dispositivo inyecta una corriente de 20 μ A al tejido y mide la respuesta en voltaje del mismo, además de cumplir con las normas internacionales de seguridad eléctrica para el paciente, BS5724 e IEC601, incluidas en la norma Colombiana NTC-IEC 60601. Los resultados obtenidos mostraron una alta correlación entre los parámetros R_o , R_i y T del modelo Cole-Cole, que ajustan los datos del espectro de impedancia eléctrica, y el estado histopatológico del tejido. Estos resultados sugieren una sensibilidad y especificidad superiores al 80%. **SaludUIS 2006; 38: 189-196**

Palabras Clave: bioimpedancia eléctrica, espectro de impedancia eléctrica, tamizaje, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, modelo Cole-Cole, detección temprana, neoplasia intraepitelial, sistema Bethesda.

We present the results of a study using the electrical properties of the tissues for early cervical cancer detection. Our objective was to study electrical impedance parameters and their intraepitelial neoplasia correlations. Electrical Bioimpedance in "In-Vivo" and "Ex-Vivo", was measured in patients from the "Hospital Universitario de Santander" and "Hospital de Floridablanca," this was made under medical supervision and patient authorization. The biopedamciometer MARK III, developed in Sheffield (UK), and a calibrated tetrapolar probe were used. This device inject a current of 20mA to the tissue and it measures the voltage response. It is important to note that the MARK III is under international Standard of electrical security, BS5724 e IEC601; these standards are contemplated in the ICONTEC NTC-IEC 60601. The results show a high correlation between the electrical impedance spectrum parameters R_o , R_i y T , and the histopathology condition of the tissue condition. The sensibility and specificity suggested are major of 80%. **SaludUIS 2006; 38: 189-196**

Key Words: electric bioimpedance, electric impedance spectrum, screening, uterine cancer, cervical cancer, Cole-Cole model, early screening, intraepitelial Neoplasia, Bethesda system.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino se encuentra entre las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial en la población femenina,* en Santander, Colombia, la situación es preocupante, debido a las altas tasas de

incidencia.^{1,2,21} Por otro lado, la detección temprana de estadios de neoplasia intraepitelial permite prevenir el desarrollo de cáncer en la paciente,^{3,4} y mejora las expectativas de vida por permitir un tratamiento oportuno.

En la actualidad se plantea la necesidad de diagnosticar estadios de neoplasia intraepitelial con técnicas de bajo costo, rápida evaluación de resultados y alta sensibilidad y especificidad, que permitan mejorar las expectativas de un tratamiento exitoso para las pacientes propensas a desarrollar cáncer de cuello uterino.⁵ Existen algunas técnicas de moderado costo pero con tiempos de evaluación relativamente largos, reconocidas internacionalmente por la comunidad médica, entre las cuales se destaca la prueba de Papanicolaou o citología, como es comúnmente

¹ Físico e Ing. Electrónico MsC.

² Ing. Mpe.

³ MD. Esp. Jorge Humberto Echeverri Perico. Universidad Industrial de Santander.

⁴ Ciencia de Materiales Biológicos y Semiconductores (CIMBIOS). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Correspondencia: David Alejandro Miranda Mercado.
E-mail: davidmiranda@tux.uis.edu.co

Recibido: Mayo 8 de 2006 / Aceptado: Noviembre 2 de 2006

* Ver <http://www.cancer.org/>

conocida en Colombia. Por otra parte, varios autores reportan diferentes métodos de detección temprana de cáncer de cuello uterino entre los cuales se encuentra el estudio de espectro de impedancia eléctrica.^{4,7-14}

La interacción de la electricidad con tejidos biológicos tiene una marcada dependencia de la frecuencia de la señal de excitación. Schwan,⁶ reporta tres zonas en las que los tejidos se comportan de forma diferente, éstas son llamadas: zona α (hasta 10kHz aproximadamente), β (de 100kHz hasta 10MHz, aproximadamente), γ (frecuencias superiores a 100MHz). Figura 1.

Estas zonas de dispersión determinan el comportamiento del tejido, siendo la zona β la de mayor interés práctico para estudiar propiedades globales del tejido, tal como el estado histopatológico del mismo.

Por otro lado, según Schwan⁶ las propiedades eléctricas del tejido y su composición son de importancia práctica y de interés en áreas como la cardiología, la física médica y la medicina clínica, además de su interés en el análisis estructural de organismos unicelulares, el estudio de mecanismos de excitación y el análisis de las características de moléculas proteicas. Las propiedades eléctricas del tejido dependen de la energía con la cual sea excitado, presentando un comportamiento aproximadamente lineal para energías bajas que corresponden a flujos de corriente inferiores a 1mA/cm² o campos eléctricos inferiores a 1V/cm.

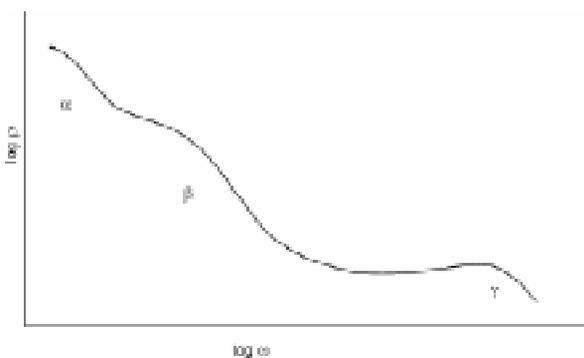


Figura 1. Dispersión de la constante dieléctrica de un tejido.

A pesar que hasta el momento no hay una explicación completa del fenómeno de conducción eléctrica en tejidos biológicos, existen varios modelos para describir el comportamiento eléctrico de los mismos. Entre éstos, se destaca el de Cole-Cole, que es ampliamente utilizado, no sólo en bioingeniería, sino también en geofísica.

Por otra parte, la bioimpedancia eléctrica es el término que se le da a la resistividad eléctrica de un tejido

biológico y mide la oposición al flujo de corriente por parte del tejido. El instrumento para medirla se le conoce como bioimpedanciometro. Este dispositivo excita al tejido con una corriente sinusoidal de frecuencia variable y amplitud constante y mide la respuesta en voltaje del tejido, la cual es previamente amplificada y filtrada. A la técnica que permite medir el espectro de impedancia eléctrica se le conoce como espectroscopia de impedancia eléctrica.

Para extraer la información del espectro de impedancia eléctrica se pueden seguir varios caminos. El procedimiento utilizado en esta investigación fue el ajuste de los datos al modelo de Cole-Cole, el cual está dado por la expresión:

$$\rho(\omega) = R_i + \frac{R_o - R_i}{1 + (j\omega T)^{1-a}}$$

donde ω es la frecuencia angular de la señal de excitación, R_i la resistividad a alta frecuencia, R_o la resistividad a baja frecuencia, T , el tiempo de relajación del tejido, y a , el parámetro de dispersión. Los detalles sobre el ajuste de los datos se encuentran reportados en.¹⁵

Las bondades de utilizar propiedades eléctricas del tejido epitelial de cuello uterino para la detección temprana de cáncer cervical radican en: su bajo costo, fácil aplicación, resultado inmediato y alta especificidad y sensibilidad.^{8,11,13}

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la investigación, una descripción de la toma de datos, la discusión de los resultados y algunas conclusiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología

En la investigación se siguió un diseño metodológico transversal de corte correlacional. Los datos se tomaron durante ocho meses, haciendo mediciones “Ex-Vivo”, en las instalaciones del Hospital Universitario de Santander, e “In-Vivo”, en el Hospital de Floridablanca, en pacientes que tuvieran citología anormal. Éstas se realizaron bajo supervisión médica y con autorización de la paciente. A continuación se relacionan algunos aspectos relevantes sobre la seguridad para la paciente, seguridad eléctrica, seguridad biológica y el procedimiento para la toma de datos.

Seguridad eléctrica para la paciente

La seguridad eléctrica para la paciente está determinada por el sistema de medición empleado en la toma de datos, como muestra Mompín.¹⁶ El equipo utilizado para la medición del espectro de impedancia eléctrica en cuello uterino fue el Sistema Monocanal MARK III de Sheffield, como es llamado por Walker et al.⁴ Este dispositivo fue diseñado y ensamblado en la universidad de Sheffield, Reino Unido, por el grupo liderado por el profesor Brian Brown y cumple con las normas internacionales de seguridad eléctrica para equipos médicos: BS5724 e IEC60.1^{17,18} Éstas han sido aceptadas en Colombia y se encuentran contempladas bajo la norma ICONTEC número NTC-IEC 60601.

Seguridad biológica

Para la toma de mediciones se tuvieron en cuenta las normas de seguridad biológica, tanto en la morgue como en el quirófano. La razón para considerar ambos escenarios fue la toma de datos tanto en el quirófano, para biopsias y conizaciones, como en instalaciones de la morgue, para histerectomías. Es necesario aclarar que las histerectomías fueron realizadas por el doctor Jairo Corzo en las instalaciones del Hospital Universitario de Santander y el cuello uterino, con sus agregados, se transportaron a la morgue en el momento de la extracción para realizar las mediciones eléctricas. Las medidas se realizaron sobre el mesón de procesamiento de órganos dentro de la morgue del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander.

Seguridad biológica en la morgue: En la morgue el principal riesgo consiste en agentes biológicos provenientes de los cadáveres. Se tuvieron en cuenta ciertas precauciones como el usar guantes para manipular instrumentos contaminados con sangre, después de la toma de datos se esterilizaron los instrumentos de medición y se evitó el contacto directo con agentes contaminantes. Las mediciones fueron realizadas en la zona de procesamiento de órganos y la manipulación de los cuellos uterinos fue realizada por personal experto.

Seguridad biológica en el quirófano: La seguridad biológica en el quirófano está relacionada con la paciente debido al nivel de asepsia requerido en dichas instalaciones. Por esta razón, para la toma de datos se esterilizó la sonda de mediciones antes de ser utilizada,

además, se empleó el vestuario requerido para ingresar a éste lugar y se siguieron las normas para el ingreso al quirófano, las cuales consisten en mantener un grado de limpieza apropiado y evitar el contacto directo con material o desechos biológicos productos de la cirugía, entre otros. Es importante resaltar que las mediciones fueron realizadas bajo supervisión directa del doctor Jorge Mejía, Médico Cirujano, y su equipo de apoyo.

Procedimiento para la medición de espectro de impedancia eléctrica en tejido cervical

Dado que las mediciones del espectro de impedancia eléctrica en tejido de cuello uterino fueron realizadas en dos escenarios (la morgue y el quirófano) se siguieron dos procedimientos diferentes para la toma de las mismas. Es importante resaltar que las mediciones no fueron simultáneas, es decir, en los primeros cinco meses (de noviembre de 2004 a marzo de 2005) se realizaron las mediciones en la morgue del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander y en los tres últimos meses en el quirófano del Hospital de Floridablanca (de abril de 2005 a junio del mismo año). Para ambos escenarios se desarrolló un formato especial. A continuación se presenta una breve descripción del procedimiento seguido para la toma de datos:

- Procedimiento para medidas “Ex-Vivo”: Las medidas ex-vivo corresponden a las tomadas a los cuellos uterinos obtenidos por histerectomías, las cuales fueron realizadas por el médico Ginecólogo-Oncólogo Jairo Corzo, en las instalaciones del Hospital Universitario de Santander. A continuación se describe el procedimiento para la medición de espectro de impedancia eléctrica. Primero, el útero extraído de la paciente es rotulado con la hora de la cirugía, el nombre de la paciente y el número de la historia clínica. Segundo, la enfermera en turno deposita el espécimen en un recipiente inocuo, libre de sustancias líquidas o sólidas que pudiesen afectar las mediciones. Tercero, se traslada el espécimen al cuarto de procesamiento de órganos de la morgue del Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander. Cuarto, se realizan las mediciones de espectro de impedancia eléctrica, anotando el valor de la corriente y ganancia utilizadas, los datos de la paciente, la valoración clínica, la hora de la extracción, la hora de la toma de datos y las observaciones, en el formato de toma de datos. Las

* Los cuellos uterinos que se utilizaron para el estudio fueron manipulados por los residentes de patología: MD. Carlos Zamora y MD. Elga Vargas.

medidas son realizadas en los ocho puntos mostrados en la figura 2 siguiendo un orden ascendente, es decir, siguiendo el orden de los números. Por último, al finalizar las mediciones se marcan los lugares donde fueron realizadas y se procesa el espécimen* para realizar el estudio histopatológico de cada zona de medición.

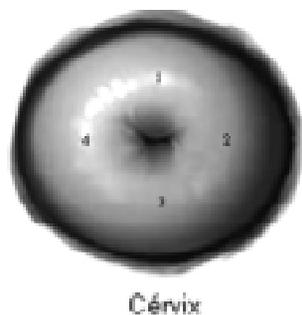


Figura 2. Puntos de medición del espectro de impedancia eléctrica.

- Procedimiento para medidas IN-VIVO: Las medidas In-Vivo se realizaron en el quirófano del Hospital de Floridablanca, bajo la supervisión del Médico Cirujano Jorge Mejía. El procedimiento para la toma de datos es el siguiente: primero, antes de ingresar al quirófano se procede a vestirse con la indumentaria necesaria, que consiste en el uso de camisa, pantalón, gorro, tapa boca y botines esterilizados. Segundo, se introduce la sonda de medición en CIDEX, o similar, para su esterilización. Tercero, se informa a la paciente del procedimiento a realizar, si acepta se le hace firmar el formato estándar de autorización*. Cuarto, antes de realizar la biopsia o la conización a la paciente, se toman los datos en los puntos 1, 2, 3 y 4, ver la figura 2, siguiendo el orden que en ella se muestra. Quinto, si el procedimiento es una conización, se marca la parte posterior del cono obtenido y los puntos donde fueron realizadas las mediciones, y si el procedimiento es una biopsia se depositan en recipientes por separado los cuatro productos de ésta y se marcan los frascos con el número correspondiente a cada medición. Por último, se llevan los especímenes al Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander para realizar el respectivo estudio histopatológico para cada zona de medición.

RESULTADOS

Fueron tomadas en total setenta mediciones, hechas a nueve pacientes, a las que se les realizó un estudio histopatológico por separado. El estudio histopatológico se utilizó para clasificar las mediciones de acuerdo al estadio del tejido, y usando el sistema Bethesda (tabla 1), en Normal (NO), Neoplasia Intraepitelial de Bajo Grado (LSIL) y Neoplasia Intraepitelial de Alto Grado (HSIL). Además, se desarrolló un algoritmo para obtener los parámetros T , R_r , R_o y a del modelo Cole-Cole a partir de los espectros de impedancia eléctrica obtenidos en el proceso de medición.

En las tabla 2 y 3 y la figura 3 se presentan los resultados obtenidos y en la figura 4 se muestran unas curvas típicas de espectro de impedancia eléctrica con el valor de los parámetros del modelo de Cole-Cole y la clasificación según el estudio histopatológico.

DISCUSIÓN

Para comenzar es necesario hacer un análisis del significado físico y fisiológico de los parámetros R_o , R_i y T del modelo Cole-Cole. El parámetro R_o (resistividad a baja frecuencia) está relacionado fuertemente con la oposición a la conducción eléctrica por el espacio extracelular.¹⁹ Para un tejido normal, el espacio extracelular es mínimo, mientras que para un tejido cancerígeno este espacio se hace mucho más grande. Por lo tanto, el valor de R_o para un tejido normal debería ser mayor que para un tejido enfermo. Los valores de R_o relacionados en la tabla 3 permiten corroborar este comportamiento.

El parámetro R_i (resistividad a alta frecuencia) se puede interpretar como la resistencia al flujo de corriente por parte del contenido intracelular; por esta razón se esperaría que un tejido normal permita un mejor flujo de corriente a través del espacio intracelular que un tejido cancerígeno, dado que en el tejido cancerígeno las alteraciones de la membrana celular no permiten bombear adecuadamente los diferentes electrolitos (por ejemplo: sodio y potasio). Además, una menor cantidad de electrolitos en la membrana se puede asociar con un bajo potencial de membrana, mientras que una alta concentración con un alto potencial de membrana, por

* El procesamiento del espécimen corresponde a una adaptación del procedimiento estándar seguido por los médicos patólogos para obtener las láminas a ser estudiadas, que consiste en cortar las muestras de tejido y fijarlas en una placa delgada de vidrio. Valga aclarar que para un espécimen se obtienen varias láminas, correspondientes a las diferentes zonas de medición.

+ Este formato es firmado por todos los pacientes sometidos a procesos quirúrgicos en el hospital de Floridablanca.

Tabla 1. Comparación entre el sistema Bethesda y el Richard.

Sistema Bethesda	Clave para el presente trabajo	Sistema Richard
Atipias de células escamosas de significado incierto (ASC-US)	Normal (NO)	-
Atipias de células escamosas que favorecen neoplasia (ASC-H)	Normal (NO)	-
Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL)	LSIL	NIC-I
Lesiones escamosas intraepitelial de alto grado (H-SIL)	HSIL	NIC-II, NIC-III
Carcinoma escamoso invasivo	CAI	-

Valores medios de T, R_o, R_i y alfa

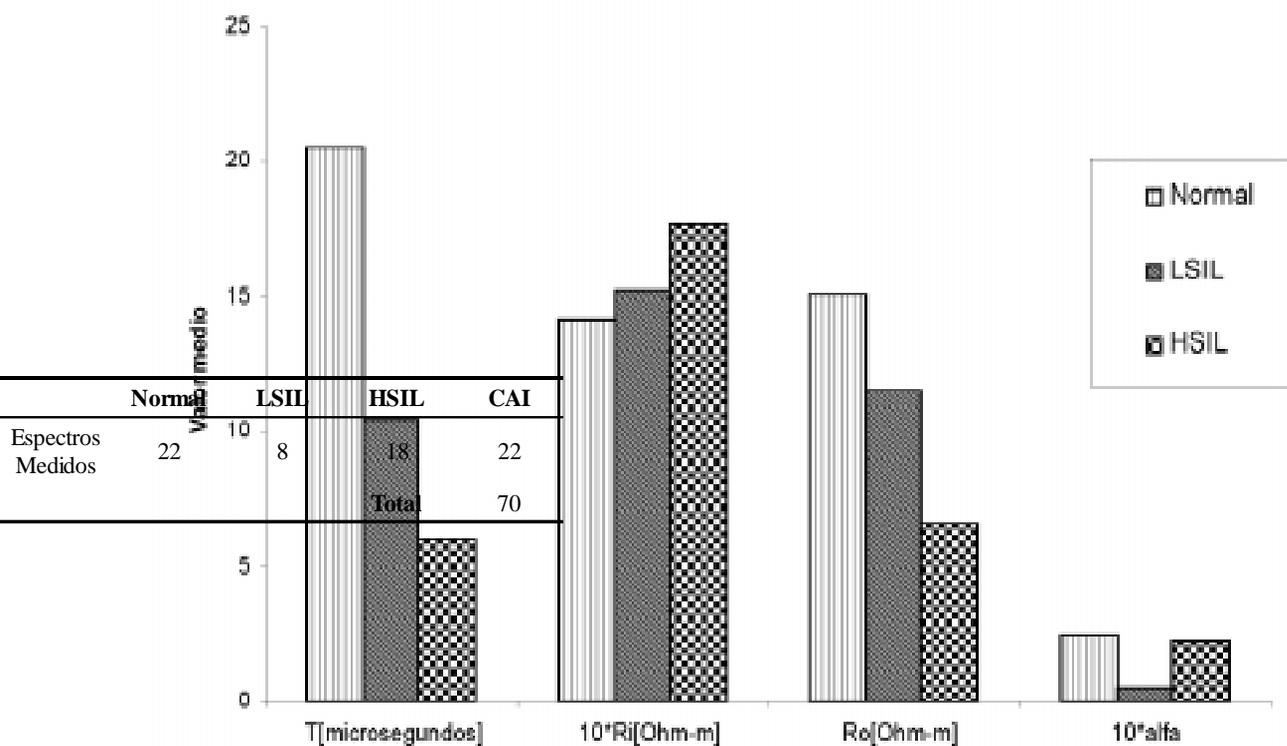


Figura 3. Clasificación según estudio histopatológico de los valores calculados para los parámetros del modelo de Cole-Cole.

Tabla 2. Mediciones clasificadas según el sistema Bethesda.

lo tanto, un bajo potencial de membrana se puede asociar con un alto valor numérico para R_i , mientras que un alto potencial de membrana correspondería a un bajo

valor numérico para R_i . Es así como un tejido normal presentará un valor menor de R_i que un tejido cancerígeno. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis planteada en nuestro grupo de investigación (CIMBIOS) sobre qué es el cáncer: la célula maligna es el resultado de la falta de adaptación de los organismos multicelulares a los acelerados cambios del entorno, inducidos por el hombre, con lo cual la células madre regresan a patrones filogenéticos primitivos (de hace unos dos mil quinientos millones de años –era preprotozoica-) para constituir organismos unicelulares y replantear de esta manera una nueva vida evolutiva. La consistencia con dicha hipótesis

Tabla 3. Valores de los parámetros del modelo Cole-Cole para estadios precancerígenos.

radica en que los primeros organismos unicelulares no habían desarrollado los actuales sistemas complejos de bombas protonicas para establecer una diferencia de potencial en su membrana celular como las células actuales, lo cual corresponde a decir que la conducción eléctrica intracelular en una célula primitiva se supone menor que en una célula evolucionada, en otras palabras, el parámetro R_i se podría relacionar con el grado de regresión evolutiva de un agregado celular, siendo mayor el grado de regresión evolutiva para valores altos de R_i .

En la interpretación del parámetro T es necesario recurrir a un modelo simple de fácil verificación. Suponga que usted se sienta sobre un automóvil y un amigo que lo observa le dice que el automóvil vibra

cuando usted se monta. ¿Por qué se produce la vibración? Es evidente que la vibración de que habla su amigo es el resultado del sistema de suspensión del auto, el cual tarda un tiempo en estabilizarse en una determinada posición. A ese tiempo de estabilización se le puede llamar tiempo de relajación y, en su respectiva proporción, tiene un sentido físico similar al del parámetro T , con la diferencia que dicho parámetro mide el tiempo de relajación eléctrica. Entonces, el parámetro T corresponde al tiempo que demoran las moléculas y agregados polares en estabilizarse ante una excitación externa. Es de esperarse que en un tejido sano las moléculas que lo constituyen traten de mantener las características del tejido, por lo tanto, ante una excitación eléctrica estas moléculas tardarían un tiempo relativamente largo en

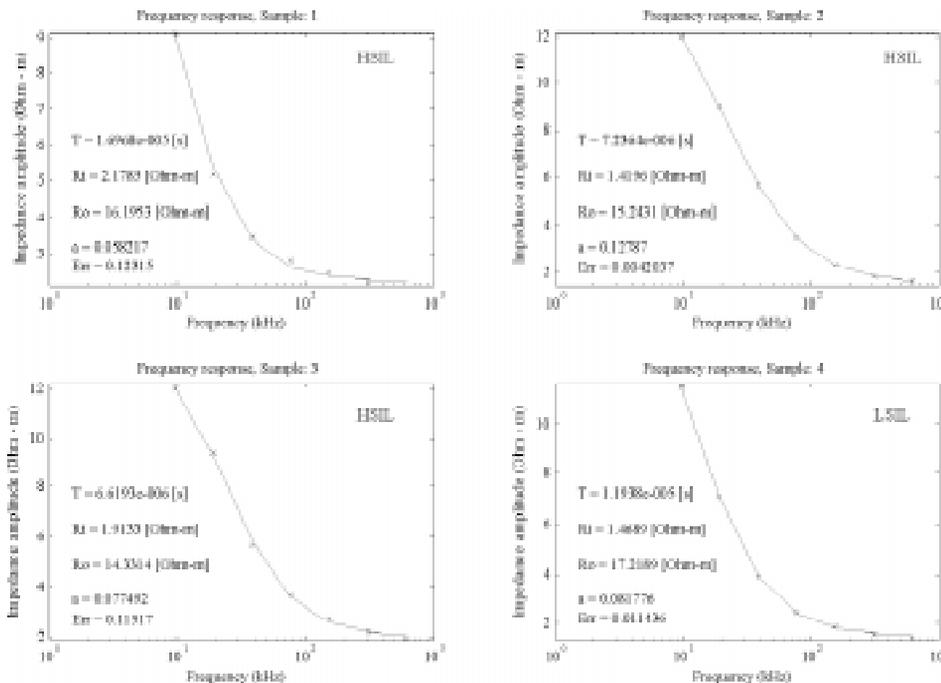


Figura 4. Espectro de impedancia eléctrica, parámetros del modelo Cole-Cole y diagnóstico.

estabilizarse. Por el contrario, un tejido cancerígeno no presenta una integridad como el tejido normal, por tanto, se esperaría un corto tiempo de relajación. Esta interpretación se ve reflejada en los resultados que muestra la figura 3.

De acuerdo a la interpretación de los parámetros del modelo de Cole-Cole se esperaría encontrar una marcada correlación entre los resultados histopatológicos y el valor numérico de dichos parámetros. Para verificar dicha correlación se realizó un análisis “Receiver Operating Characteristic (ROC)”²²⁻²⁴ para cada uno de los parámetros. Se encontró que R_o es el que mejor discrimina los estadios de neoplasia intraepitelial, con una sensibilidad del 87% y especificidad del 71% para el corte en 4,25 [Ohm-m] y un valor de ROC de 0,81. El parámetro R_i presenta una buena especificidad, 83%, pero una pobre sensibilidad, 26%, para el corte en 1,98 [Ohm-m] y ROC de 0,44. Y el parámetro T mostró una alta sensibilidad, 87%, pero su especificidad es baja, de sólo 58%, para el corte en 4,07[μS] y ROC de 0,74.

La marcada correlación entre los valores numéricos de los parámetros del modelo de Cole-Cole y el estadio histopatológico del tejido sugiere que se podría detectar cáncer de cuello uterino en sus etapas tempranas utilizando la espectroscopia de impedancia eléctrica. Esta

hipótesis se exploró utilizando una red neuronal artificial *backpropagation*, de la cual se muestra un esquema simplificado en la figura 5.

El entrenamiento de la red neuronal artificial se hizo dividiendo los datos en dos grupos, uno para el entrenamiento y otro para la validación.

Después de entrenar la red y utilizando el grupo de validación se encontró que la sensibilidad y especificidad aumenta considerablemente a valores superiores al 89%. Estudios análogos al presentado aquí,⁷⁻¹⁴ muestran valores de sensibilidad entre 75-99%, y especificidad entre 71-97%, lo que sugiere que el uso de los parámetros del modelo Cole-Cole y una red neuronal artificial puede ser utilizados para el tamizaje de neoplasia intraepitelial, dado que la especificidad aparente, es superior al 90%.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda incondicional de Carlos González Correa y Clara González Correa, quienes nos facilitaron el BIOIMPEDANCIOMETRO MARK III fabricado en la Universidad de Sheffield. Al doctor Jorge Mejía, doctor Jairo Corzo y los residentes de patología

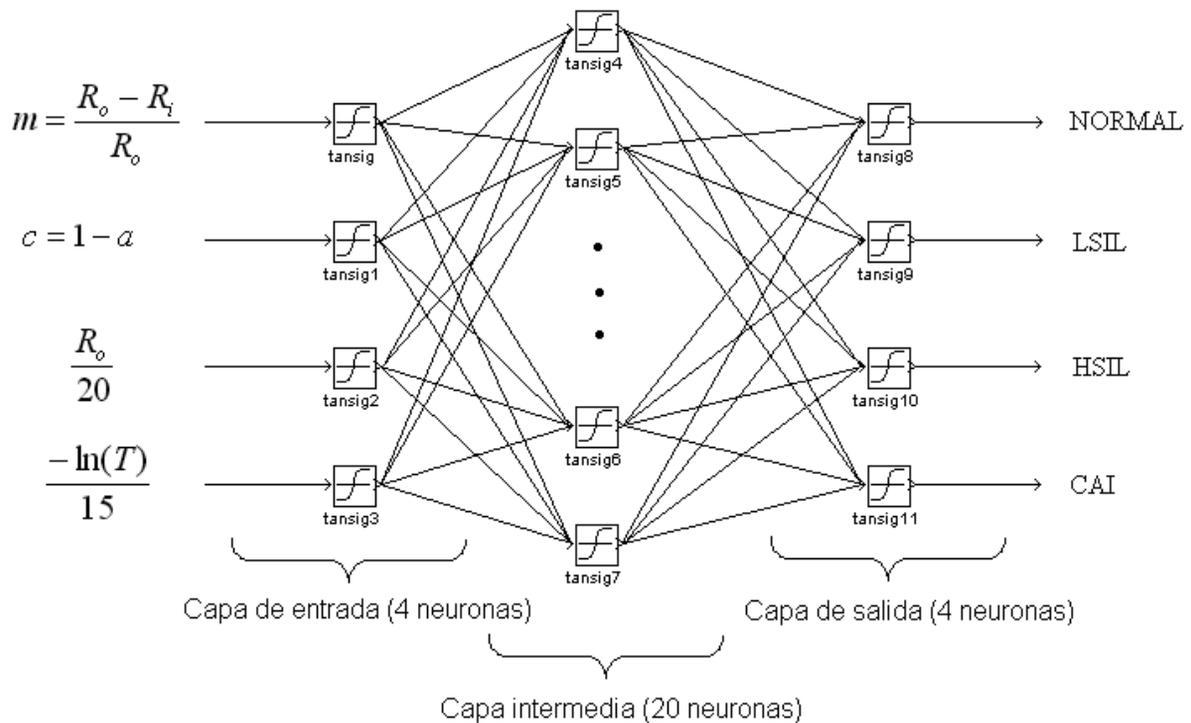


Figura 5. Red neuronal artificial.

de la UIS: Elga Vargas y Carlos Zamora, por su invaluable colaboración en la toma de datos y la realización de los estudios histopatológicos, respectivamente. Y a la doctora Clara Vargas por sus atinados y valiosos comentarios, sugerencias y recomendaciones.

REFERENCIAS

1. Castro M, Cobos F, Corzo E, Forero P, Insuasty J. "Registro y Análisis del Comportamiento del Cáncer en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga durante los años de 1990 a 1995." *Medicas UIS* 2000; 14: 92-7
2. Padilla A, Corzo J. "Enfermedad Neoplásica del Cuello Uterino en el Embarazo." *Medicas UIS* 2000; 14: 210-6
3. Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer, 2002; 382p
4. Jones D, Smallwood R, Horse D, Brown B, Walker D. "Modeling of epithelial tissue impedance measured using three designs of probe." *Physiol.Meas* 2003; 24: 605-23
5. Amaya J, Restrepo S. "Tamizaje para cáncer de cuello uterino: cómo, desde y hasta cuándo." *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2005; 56(1): 59-67
6. Schwan H. Electrical properties of tissue and cell suspensions. En: Lawrence JH and Tobias CA. *Advances in Biological and Medical Physics*. New York: Academic Press, 1957: 147-209
7. Tumer K, Ramanujam N, Ghosh J, Richards R. "Ensembles of Radial Basis Function Networks for Spectroscopic Detection of Cervical Precancer". *IEEE Bio. Med. Eng.* 1998; .45(8): 953-61
8. Brown B, Tidy J, Blackett A, Smallwood R, Sharp F. "Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia." *Lancet* 2000; 355: 892-5
9. Wilkinson B, Smallwood R, Keshtar A, Lee J, Hamdy F. "Electrical impedance spectroscopy and the diagnosis of bladder pathology: A pilot study." *American Urological Association* 2002; 168: 1563-7
10. Smallwood R, Keshtar A, Wilkinson B, Lee J, Hamdy F. "Electrical Impedance Spectroscopy (EIS) in the Urinary Bladder: The Effect of Inflammation and Edema on Identification of Malignancy." *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2002; 21(6): 708-9
11. Singer A, Coppleson M, Canfell K, Skladnev V, Mackellar G, Pisal N, Deery A. "A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: A multicenter evaluation." *Gynecol Cancer*. 2003; 13: 804-11
12. Beetner D, Kapoor S, Manjunath S, Zhou X, Stoecker W. "Differentiation Among Basal Cell Carcinoma, Benign Lesions, and Normal Skin Using Electric Impedance". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2003; 50(8): 1020-5
13. Dua R, Beetner D, Stoecker W, Wunsch D. "Detection of Basal Cell Carcinoma Using Electrical Impedance and Neural Networks." *IEEE* 2004; 51(1): 66-71
14. Urquiza M, Guevara T, Espejo F, Mercedes M, Rivera Z, Patarroyo. "Two L1-peptides are excellent tools for serological detection of HPV-associated cervical carcinoma lesion." *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2005; 332: 224-32
15. Miranda D. "Detección precoz de cancer de cuello uterino basada en espectroscopia de impedancia eléctrica." Tesis de Maestría en Ingeniería Electrónica. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físico-Mecánicas. Bucaramanga 2005; 128p
16. Mompin Poblet J, et al. *Introducción a la Bioingeniería*. México: Marcombo, 1988: 206
17. Brown B, Tidy J, Boston K, Dblackett A, Sharp F. "Tetrapolar measurement of cervical tissue structure using impedance spectroscopy." *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 1998; 20(6): 2886-9
18. Brown BH, Barber DC, Leathard AD, Lu L, Wang W, Smallwood RH. "High frequency EIT data collection and parametric imaging. Proceedings of the Concerted Action on Impedance Tomography (CAIT) Meeting on Hardware for Multi-frequency EIT." *Innov-Technol-Biol-Med* 1994; 15(special issue 1): 1-8
19. Gimnes S, Martinsen O. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. Great Britain: Academic Press, 2000; 125
20. Ackmann J, Seitz M "Methods of complex impedance measurements in biologic tissue." *Critical Review in Biomedical Engineering* 1984; 11: 281-311
21. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Maxwell D. "Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America." *Salud pública de México* 2003; 45(s3): S306-14
22. Hanley J, McNeil B. "The meaning and use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve." *Radiology* 1982; 143: 29-36
23. Hanley J, McNeil B. "A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases." *Radiology* 1983; 148: 839-43
24. Bland J, Altman D. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* 1986; 307-10