

CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO COLUMNAR DEL CÉRVIX MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA Y MODELADO COMPUTACIONAL

Óscar Hernán Ocampo Hernández¹
Carlos Alberto Ruiz Villa^{2,3}
William Aristizábal Botero⁴
Germán Olarte Echeverri⁵
Paula Andrea Gallego⁵

RESUMEN

Introducción: En este artículo se presenta la utilización de la espectroscopia de impedancia eléctrica (EIE) en la caracterización del tejido columnar cervical y como herramienta de apoyo a las técnicas diagnósticas del cáncer de cuello uterino. **Métodos:** Se realizó un estudio de validez diagnóstica a 30 pacientes no menopáusicas que presentaron ectopia cervical durante la colposcopia. Se obtuvieron 129 espectros de impedancia eléctrica de tejido columnar, que fueron diferenciados en cuatro zonas o puntos de toma de medidas, semejantes a las zonas horarias 12, 3, 6, y 9 de un reloj análogo. Los datos experimentales obtenidos fueron ajustados al modelo de Cole-Cole, que describe la fisiología y estructura del tejido mediante parámetros eléctricos de resistividad R y S, frecuencia característica Fc y capacitancia de membrana Cm. **Resultados:** La comparación entre tejidos columnares sanos y con lesión en cada uno de los puntos de medida se realizó mediante pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney, que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para las medianas de R y S, con un nivel de confianza del 95%. Los valores promedio de R y S para tejido

columnar sano fueron 2,0 Ω -m y 11,36 Ω -m, con desviación estándar 0,41 y 0,51 respectivamente; mientras que para los tejidos con lesiones el valor promedio R y S fueron de 4,21 Ω -m y 7,03 Ω -m, con desviación estándar 0,40 para ambas medidas. **Conclusión:** Se encontró que la resistividad del líquido extracelular R y la resistividad de la matriz intracelular S son las que mejor discriminan entre epitelios columnares sanos y aquellos afectados por lesiones.

Palabras clave: espectroscopia de impedancia eléctrica, ectopia cervical, epitelio columnar endocervical.

CHARACTERIZATION OF CERVICAL COLUMNAR TISSUE THROUGH ELECTRICAL IMPEDANCE SPECTROSCOPY AND COMPUTER MODELING

ABSTRACT

Introduction: This paper shows the implementation of Electrical Impedance Spectroscopy (EIS) in the characterization of the cervical columnar tissue and as a supporting tool to the diagnostic techniques of cervical cancer.

¹ Ingeniero Electrónico, MSc. Ingeniería Computacional Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. E-mail: monoforlan@gmail.com

² PhD Bioingeniería, investigador CI2DT2, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. E-mail: carv@ucaldas.edu.co

³ Profesor departamento de Informática y Computación Universidad Nacional de Colombia. E-mail: caruizvi@unal.edu.co

⁴ Magíster, Ingeniero electricista, DEA en bioingeniería. Investigador Universidad de Caldas. Manizales, Colombia. E-mail: william.aristizabal@ucaldas.edu.co

⁵ Investigadores CI2DT2 -Universidad de Caldas. E-mail: ci2dt2@ucaldas.edu.co

Methods: A diagnostic validity study was performed on 30 non-menopausal patients who presented cervical ectopy during colposcopy. A total of 129 electric impedance spectra of columnar tissue was obtained, which were differentiated into four measurement zones or points similar to time zones 12, 3, 6, and 9 of an analog clock. The experimental data obtained were adjusted to the Cole-Cole model which describes the physiology and structure of the tissue through electrical resistivity parameters R and S, characteristic frequency Fc and membrane capacitance Mc. **Results:** The comparison between healthy and damaged columnar tissue at each of the measurement points was performed using non-parametric Mann-Whitney U tests which showed statistically

significant differences ($p < 0.05$) for the R and S medians with a 95% confidence level. The average values of R and S for healthy columnar tissue were $2.0 \Omega\text{-m}$ and $11.36 \Omega\text{-m}$, with 0.41 and 0.51 standard deviation respectively, whereas for a damaged tissue the average value of R and S were $4.21 \Omega\text{-m}$ and $7.03 \Omega\text{-m}$, with 0.40 standard deviation for both measurements. **Conclusions:** It was found that the resistivity of the extracellular liquid R, and the resistivity of the intracellular matrix S, are the parameters that better discriminate between healthy columnar epithelia and those affected by lesions.

Key words: electrical impedance spectroscopy, cervical ectopy, endocervical columnar epithelium.

INTRODUCCIÓN

Se calcula que cada año se presentan en el mundo 11 millones de nuevos casos de cáncer, de los cuales cerca del 80% se presentan en países en vía de desarrollo y el 30% de estos casos son prevenibles (1). De acuerdo con las estimaciones de incidencia, en el 2009 se presentó en Colombia una mortalidad por cáncer de 73,3 por cada 100,000 mujeres; distribuidos principalmente en el cuello uterino, mama, estómago y pulmón (2). Las mujeres con mayor riesgo de sufrir cáncer de cuello uterino son las habitantes de departamentos alejados de los grandes centros urbanos, zonas de frontera y riberas de los grandes ríos; poblaciones que se caracterizan por sus altos niveles de pobreza, poco acceso a servicios de tamización y tratamientos (3).

Existen varias técnicas diagnósticas para detectar lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino, entre las cuales están: citología en base líquida, pruebas de virus del papiloma humano (VPH), colposcopia, cervicografía y espectroscopia de impedancia eléctrica (EIE).

La EIE es un método diagnóstico basado en el estudio de las propiedades eléctricas pasivas de los tejidos biológicos, puede ser utilizada para detectar diferencias en las propiedades eléctricas dependientes de la frecuencia en tejidos sanos y patológicos (4). El uso de esta técnica para tamizaje de tejidos intraepiteliales cervicales presenta valores de sensibilidad y especificidad considerablemente altos (5), brinda la posibilidad de obtener resultados en tiempo real, es una técnica poco invasiva y adicionalmente sus costos son relativamente bajos (6).

La técnica EIE ha sido ampliamente usada en la última década en estudios de diferenciación del tejido normal y canceroso en una variedad de órganos como: mama, cervix, piel, vejiga, próstata y esófago (7).

El profesor Brian Brown de la Universidad de Sheffield, Inglaterra, ha sido pionero por más de 20 años en el estudio y uso de esta técnica. Brown et al. (4) estudiaron las características de los espectros de impedancia eléctrica del epitelio escamoso del cervix y los relacionaron

a la estructura del tejido y su composición. Esto permitió diferenciar los tejidos escamosos cervicales normales de los precancerígenos.

Walker et al. (8) estudiaron los parámetros morfológicos del epitelio cervical escamoso a través de la EIE mediante modelamiento por elementos finitos. Ellos encontraron que además del tamaño de las células y su forma de distribución, existen otros parámetros como el volumen de los espacios intra y extracelular para diferenciar entre tejido normal y neoplásico.

Abdul et al. (9) evaluaron el uso de la EIE en la detección de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC). Encontraron que los parámetros eléctricos: resistividad del líquido extracelular R , resistividad del espacio intracelular S y la frecuencia característica F_c , permiten diferenciar entre un tejido escamoso normal, uno con algún grado de NIC, otro que presenta metaplasia madura y el epitelio columnar sano.

En Colombia, Olarte et al. (6, 10) evaluaron la precisión diagnóstica de la EIE para la detección de lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Encontraron que la resistividad del líquido extracelular R es la que mejor discrimina entre epitelios escamosos sanos y aquellos afectados por lesiones NIC1 y NIC 2-3. De acuerdo con los estudios anteriores, la mayoría de las mediciones se realizan sobre el epitelio escamoso estratificado, pero no se relacionan medidas en el conducto cervical o canal del cuello uterino donde el tipo de tejido es columnar.

La falta de estudios de EIE en este tipo de tejido y la escasa literatura sobre el tema, puede obedecer a la carencia de instrumentación adecuada como espectroscopios de impedancia, epiteliómetros y sondas que se ajusten adecuadamente a la anatomía del canal cervical, lo que ha hecho que se convierta en un problema porque limita la efectividad de la técnica en la detección de lesiones, como los adenocarcinomas, que en su gran mayoría están asociados con el VPH (11). El objetivo de este estudio es la caracterización

del tejido columnar del cuello uterino por EIE, encontrando diferencias significativas entre los valores de los parámetros eléctricos asociados con las curvas o espectros de impedancia eléctrica obtenidos para tejidos columnares normales y con lesiones; además del desarrollo de una herramienta computacional que permita la descripción visual de las características bioeléctricas asociadas a la estructura y composición del tejido columnar dentro del canal endocervical.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de validez diagnóstica con pacientes de los municipios de Caldas con previo consentimiento informado de forma escrita. La información se mantuvo bajo estricta confidencialidad y en los resultados del estudio no se utilizó el nombre o cualquier otra información que pudiera identificar personalmente a cualquier paciente. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con los principios y normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (12) y avalada por el Comité de Ética Médica de la Universidad de Caldas.

Se realizó la medición de los tejidos en 30 pacientes entre noviembre del 2015 y diciembre del 2016; seleccionando las muestras que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años no menopáusicas, que presentaran ectopia cervical y que en el último año no usaran anticonceptivos orales, debido a los altos niveles de estrógenos que promueven una mayor eversión del epitelio escamoso y pérdida del tejido columnar endocervical (13). Se excluyeron pacientes que tenían biopsias y tratamientos previos del cuello uterino.

Para la toma de las medidas de resistividad de los tejidos se utilizó un espectroscopio de impedancia tisular (*Electrical impedance spectroscopy MK 3.5 single channel system*; Figura 1a), diseñado y construido por el Departamento de Física Médica e Ingeniería Clínica de la

Universidad de Sheffield. Este equipo aplica una corriente de 20 μ A pico a pico en un rango de frecuencias de 2 kHz hasta 1,6 MHz, a través de una sonda tetrapolar tipo lápiz de 5,5 mm de

diámetro, (Figura 1b), que contiene 4 electrodos de oro de 1 mm de diámetro y permite obtener el espectro de impedancia compleja.



Figura 1. (a) Espectroscopio de impedancia tisular MK 3.5
(b) Sonda tetrapolar tipo lápiz.

La sonda es calibrada mediante una solución salina de conductividad 2000 μ S/cm a 25°C y una resistividad de 5 Ω -m, utilizando un conductímetro comercial (Schott-Gerate LF12), lo que hace que todas las medidas deban ser multiplicadas por este factor.

A todas las pacientes que ingresaron al estudio con citología normal se les practicaron inicialmente 16 mediciones (muestra y contra muestra) de resistividad tisular, ocho en el tejido columnar con solución salina y ocho con ácido acético, todas las mediciones fueron tomadas bajo colposcopia utilizando un video-colposcopio diseñado y patentado por el investigador Germán Olarte y la Universidad de Caldas. Siguiendo la secuencia formal de la colposcopia del epitelio cervical (14) donde la mejor observación clínica se obtiene durante la segunda aplicación del ácido acético, porque la deshidratación del epitelio columnar es más intensa (15).

La zona de transformación debió ser observada en su totalidad, es decir, ver la unión escamocolumnar en 360° para evaluar la presencia de epitelio anormal y con base en estos hallazgos

determinar el grado y extensión de las lesiones observadas (13). Por lo tanto, se definieron 4 zonas o puntos de medida diferentes así: 12, 3, 6 y 9 en el sentido de las manecillas del reloj, siguiendo el protocolo propuesto por Brown (4). A las pacientes que presentan citología anormal se les realizaron al menos cuatro mediciones (muestra y contra muestra), en las zonas 12 y 6.

Estas lecturas fueron analizadas y comparadas en el software *MK 3.5 Single Channel Manalysis*. Este programa realiza una división compleja entre las lecturas del espectro de impedancia del tejido y las lecturas de la calibración de la sonda correspondiente en cada frecuencia, multiplicada por el factor de resistividad 5 Ω -m de la calibración con la solución de referencia como se indica en la ecuación (1).

$$Z_{medida} = 5 * \frac{Z_{tejido}}{Z_{calibración}} \text{ para cada frecuencia (1)}$$

Los espectros de impedancia en cada una de las zonas del cuello uterino fueron obtenidos a partir de 30 lecturas en un rango de frecuencias entre 2kHz y 1,62 MHz. Por las condiciones del equipo de medida, se tuvieron en cuenta únicamente las

primeras 25 frecuencias (de 2 a 512 kHz), ya que suministran una mejor lectura; mientras que en las últimas cinco frecuencias el error es mayor,

debido a la no linealidad del equipo de medida como se observa en la Figura 2.

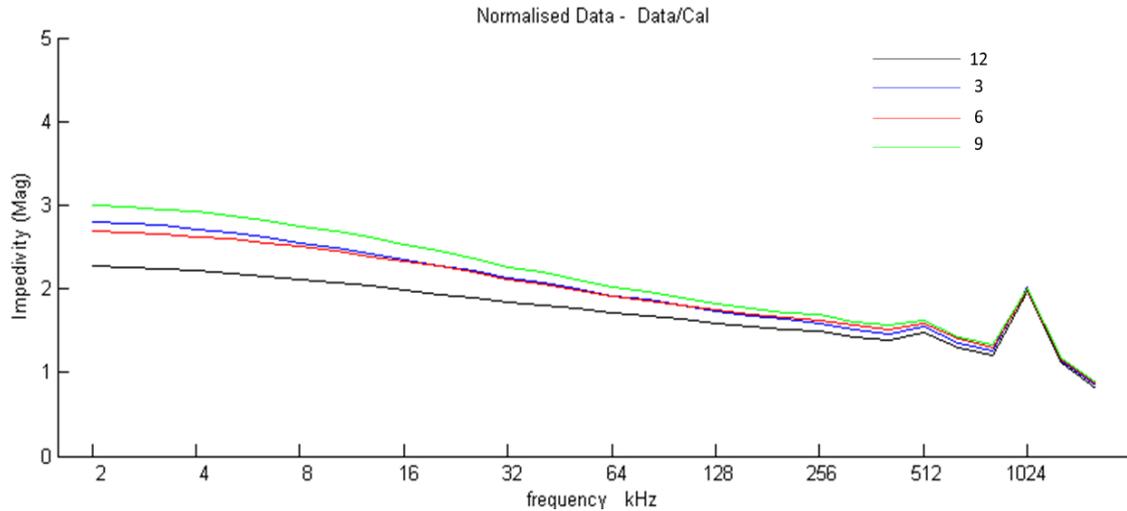


Figura 2. Ejemplo de las lecturas en las 4 zonas del epitelio columnar analizadas en el MK 3.5 Single Channel Manalysis.

Cada uno de los espectros de impedancia del tejido registrados se ajustó al modelo matemático de Cole-Cole, un modelo teórico que permite ajustar y estimar la impedancia de transferencia del tejido con los parámetros asociados a las resistividades a muy baja y muy alta frecuencias R_0 , R_∞ y la frecuencia característica F_c utilizando los datos obtenidos con el equipo de medición (16-20).

La ecuación de Cole-Cole está dada por (2):

$$Z = R_\infty + \frac{(R_0 - R_\infty)}{[1 + (j\frac{F}{F_c})]^{1-\alpha}} \quad (2)$$

En donde

$$R_0 = R; R_\infty = \frac{RS}{R+S}; F_c = \frac{1}{2\pi C(R+S)}$$

Para lograr el ajuste, se utilizó un algoritmo genético difuso cuya codificación se hizo con números reales. Este es un algoritmo híbrido que ha sido enriquecido con lógica difusa en operación de cruce (21).

La implementación de este algoritmo genético difuso se realizó como una aplicación computacional en la plataforma Matlab®, desarrollado en el Centro de Investigación, Innovación, Desarrollo y Transferencia de Tecnología (CI2DT2) de la Universidad de Caldas. La Figura 3 muestra cómo el programa ajusta las curvas de los espectros de impedancia registrados y permite asociar los valores estimados de resistividad, frecuencia característica y capacitancia de membrana en cada punto de medida.

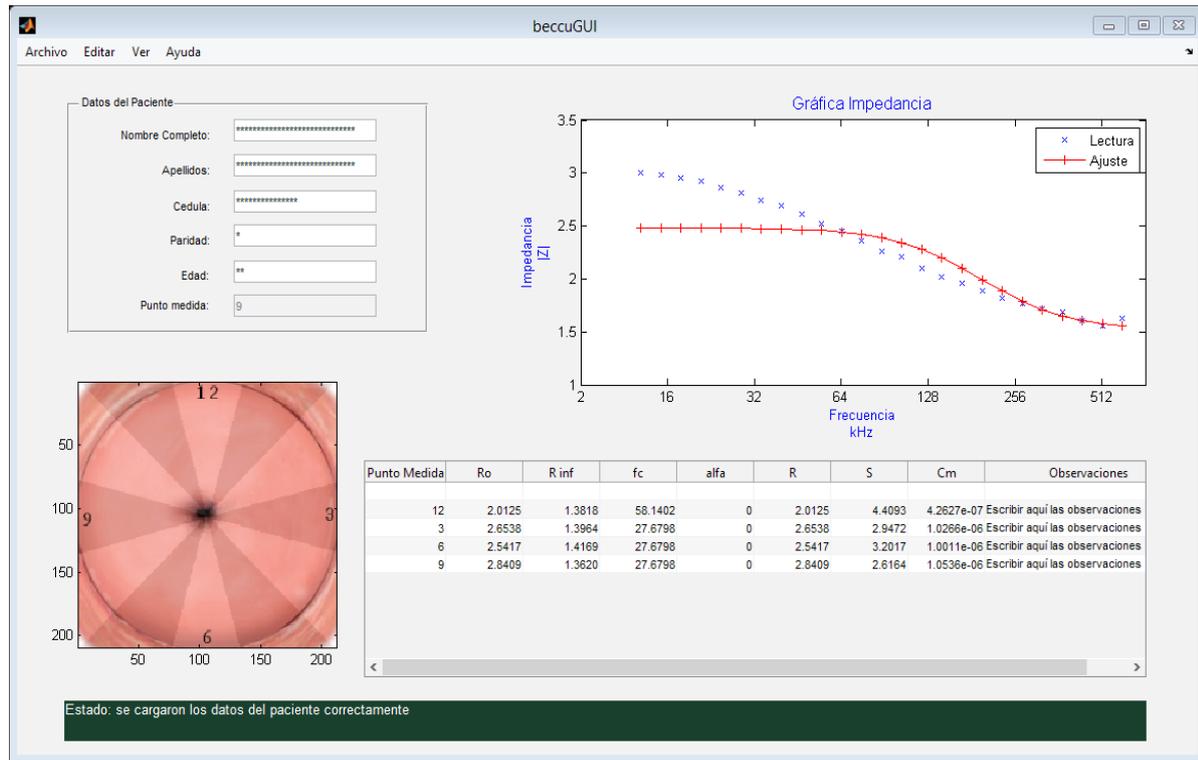


Figura 3. Software de medidas eléctricas ajustadas al modelo Cole-Cole.

Para facilitar la agrupación y el análisis descriptivo de los datos, el programa permite exportar en una hoja de cálculo, los registros por paciente, discriminados por punto de medida y condición.

Estos resultados se pueden observar por medio de la aplicación computacional de la Figura 4.

El programa desarrollado en la plataforma de Matlab®, muestra las diferencias del espectro de impedancia y los valores promedio de los parámetros eléctricos asociados en cada punto de medida del epitelio columnar. Además, muestra los rangos de las variaciones de cada condición, por medio de curvas de resistividad con barras de error (SD).

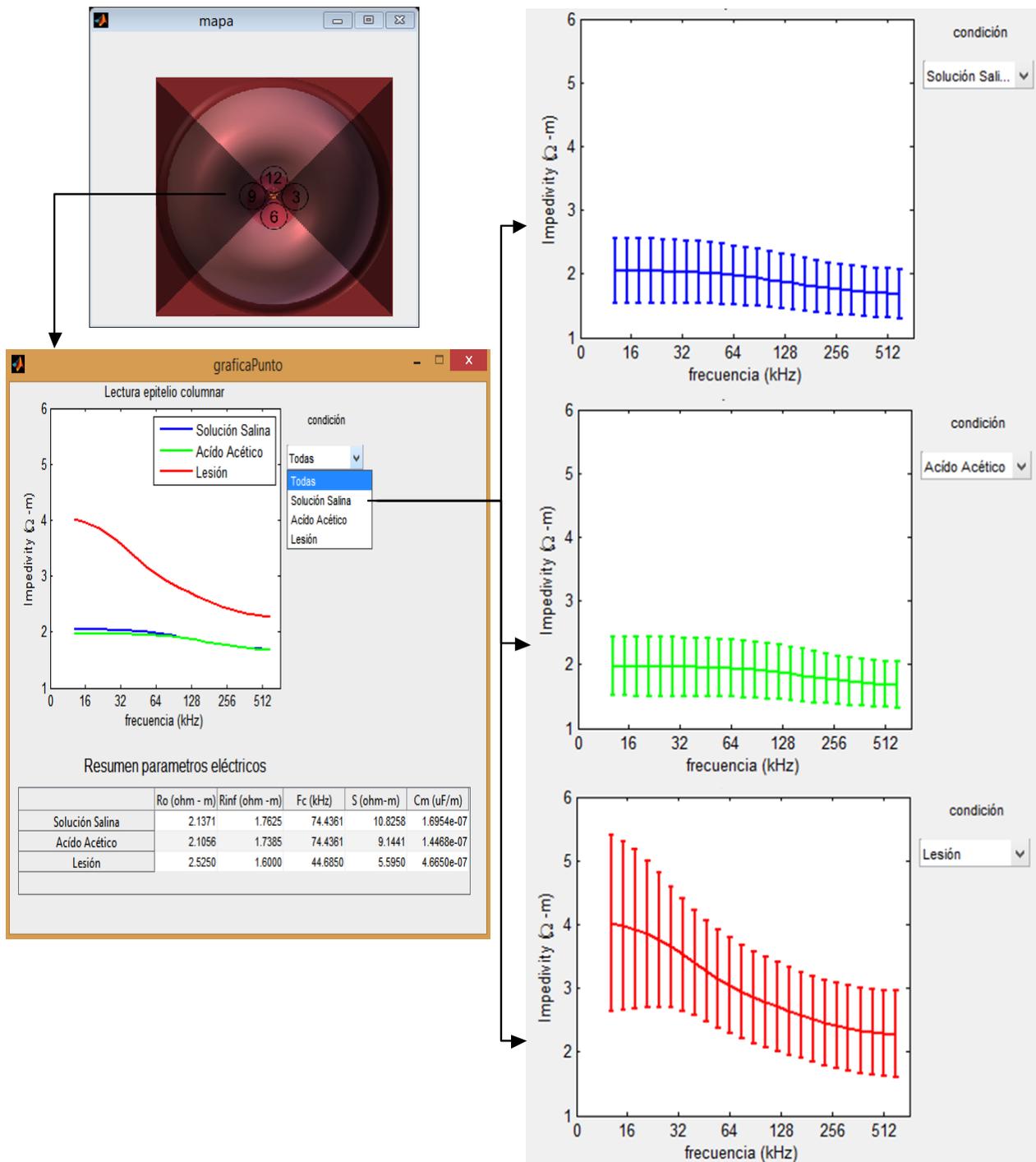


Figura 4. Aplicación computacional del mapa de resistividad del epitelio columnar endocervical.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes de quienes se obtuvieron 258 espectros de impedancia eléctrica de tejido columnar, de estos se utilizaron 129 que corresponden a 114 lecturas de tejido columnar normal aplicando solución salina o ácido acético y 15 lecturas de lesión del epitelio columnar. Las restantes 129 medidas

corresponden a mediciones para corroborar la reproducibilidad (dos mediciones consecutivas en el mismo sitio se repiten sin una diferencia significativa). Los valores estadísticos de las variables analizadas en este estudio se presentan en la Tabla 1, este análisis se realizó con el paquete estadístico Stat Graphics Centurion XVI ®

Tabla 1. Valores estadísticos de las variables R, R ∞ , Fc, S y Cm (capacitancia de membrana celular) para el tejido columnar normal y lesiones, aplicando solución salina o ácido acético y lesiones.

		Medianas y rangos				Medias			
		Mínimo	Percentil 25	Mediana	percentil 75	Máximo	Media	SD	SE
Epitelio Columnar Normal	Solución Salina								
	R (Ω -m)	1,10	1,93	2,06	2,49	2,85	2,13	0,42	0,05
	Rinf (Ω -m)	0,84	1,50	1,72	1,88	2,46	1,70	0,30	0,04
	Fc (kHz)	15,78	63,83	74,44	123,00	399,42	95,72	68,60	8,93
	S (Ω -m)	2,62	7,76	10,51	11,68	30,48	10,44	4,75	0,62
Ácido Acético	Cm (μ F/m)	5,57E-08	9,54E-08	1,51E-07	2,02E-07	1,05E-06	2,38E-07	2,39E-07	3,11E-08
	R (Ω -m)	1,12	1,72	2,04	2,30	2,90	2,00	0,41	0,06
	Rinf (Ω -m)	0,86	1,42	1,73	1,87	2,33	1,68	0,31	0,05
	Fc (kHz)	15,78	74,44	74,44	126,00	399,42	96,19	60,63	9,04
	S (Ω -m)	3,80	8,60	10,65	14,87	26,31	12,29	5,40	0,81
Lesión	Cm (μ F/m)	4,06E-08	9,63E-08	1,47E-07	1,87E-07	5,48E-07	1,74E-07	1,22E-07	1,81E-08
	R (Ω -m)	2,74	3,04	3,38	5,31	7,36	4,21	1,49	0,40
	Rinf (Ω -m)	0,90	1,85	2,15	2,83	3,66	2,27	0,70	0,19
	Fc (kHz)	4,46	11,29	50,10	87,91	150,47	63,09	56,47	15,09
	S (Ω -m)	1,13	4,09	7,32	8,45	17,21	7,03	4,03	1,08
	Cm (μ F/m)	9,30E-08	1,62E-07	2,78E-07	2,20E-06	2,64E-06	8,97E-07	1,05E-06	2,81E-07

La resistividad del líquido extracelular R es la que mejor discrimina entre epitelios columnares sanos y aquellos afectados por lesiones. El valor promedio de R para tejido columnar sano aplicando solución salina fue de 2,13 Ω -m y con ácido acético fue de 2,0 Ω -m, desviación estándar 0,42 y 0,41 respectivamente; para tejidos con lesiones el valor promedio fue de 4,21 Ω -m, desviación estándar 1,49. En este estudio, al comparar los tejidos columnares normales

y tejidos con patologías, se encontró que el parámetro R aumenta un 100% entre tejidos normales y tejidos con lesiones.

Las diferentes curvas de resistividad eléctrica promedio en magnitud (Ω -m) se presentan en la Figura 5, donde se observan las diferencias del espectro en frecuencia de los tejidos columnares normales y las lesiones.

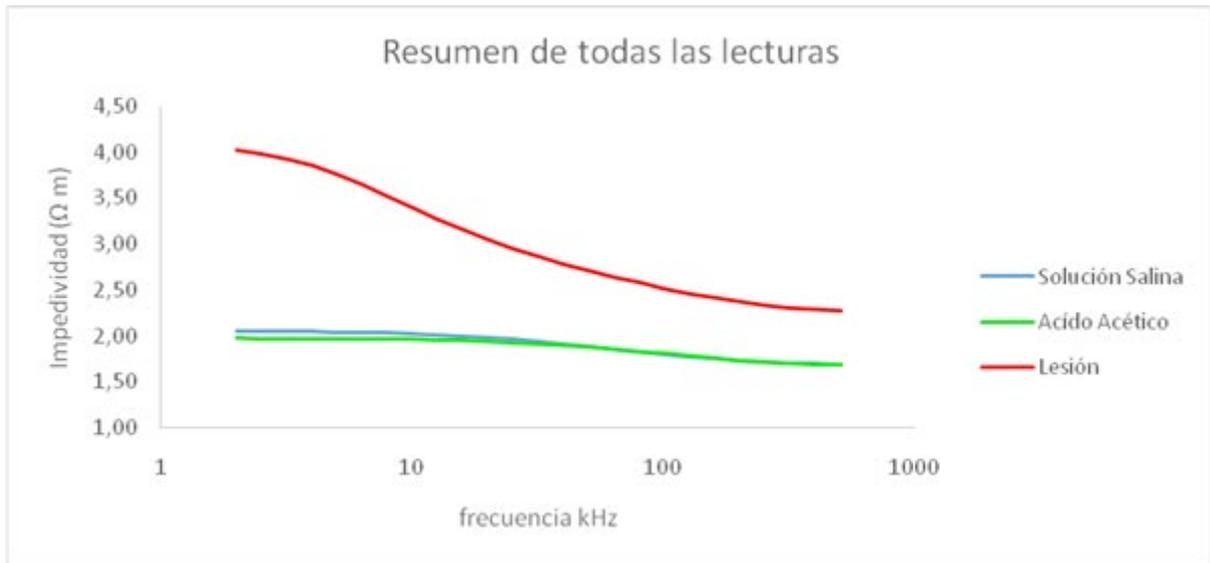


Figura 5. Comparación entre las curvas de resistividad (Ω -m) en función de la frecuencia (kHz) de epitelios columnares normales y con lesiones, aplicando solución salina o ácido acético.

Se realizó un análisis estadístico de los valores de los parámetros eléctricos de tejido columnar sano y con algún grado de lesión para cada zona del cuello uterino; se obtuvieron los resultados de la Tabla 2. Se encontró que el parámetro de resistividad R para cada punto de medida se encuentra en el rango de 1,8 a 2,2 (Ω -m) $DS = 0,54$, esto para los tejidos columnares normales; pero en el caso de las lesiones, la media se encuentra entre 3 y 5,5 (Ω -m), mientras que su desviación estándar cambia a 1,72. Estas diferencias se observan en la Figura 5.

Las medidas de resistividad en general para tejido columnar sano aplicando solución salina o ácido acético, presentan pocas diferencias entre los valores promedios; por lo tanto, sus desviaciones estándar son del orden de 0,40 para las distintas frecuencias. En cambio, para los tejidos columnares afectados por lesiones estas diferencias son mayores en las bajas frecuencias, con desviaciones estándar 1,49. Esto se debe al bajo número de casos de pacientes que presentaron lesiones en el tejido columnar durante este estudio.

Tabla 2. Medidas promedio y desviación estándar de los parámetros de espectroscopia de impedancia en tejido columnar normal y lesión en cada punto de medida del cuello uterino.

		Punto de medida 12		Punto de medida 3		Punto de medida 6		Punto de medida 9	
		Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Epitelio Columnar Normal	Solución Salina								
	R (Ω -m)	2,25	0,33	1,89	0,54	2,20	0,39	2,11	0,38
	Rinf (Ω -m)	1,79	0,27	1,51	0,35	1,76	0,28	1,69	0,24
	Fc (kHz)	88,87	50,13	137,74	115,47	79,00	43,19	81,10	31,05
	S (Ω -m)	9,76	4,19	11,01	7,29	10,36	3,05	11,06	4,26
	Cm (μ F/m)	2,45E-07	1,97E-07	2,01E-07	2,64E-07	2,72E-07	2,66E-07	2,28E-07	2,65E-07
	Ácido Acético								
	R (Ω -m)	2,07	0,36	1,82	0,46	1,97	0,38	2,21	0,36
	Rinf (Ω -m)	1,71	0,25	1,57	0,30	1,69	0,36	1,80	0,23
	Fc (kHz)	99,76	41,07	74,91	36,79	83,98	36,99	96,33	45,15
S (Ω -m)	10,72	2,61	15,60	6,83	13,73	6,66	10,96	3,71	
Cm (μ F/m)	1,52E-07	7,51E-08	1,89E-07	1,45E-07	1,94E-07	1,51E-07	1,70E-07	1,29E-07	
Lesión	R (Ω -m)	5,55	1,72	2,98	0,34	3,31	0,69	5,46	0,21
	Rinf (Ω -m)	2,48	0,73	2,16	0,11	1,90	0,56	2,63	1,46
	Fc (kHz)	25,18	21,95	119,19	44,24	97,61	57,51	6,40	2,74
	S (Ω -m)	5,15	2,36	7,94	0,99	6,38	3,02	6,43	5,90
	Cm (μ F/m)	1,08E-06	1,04E-06	1,33E-07	5,66E-08	6,10E-07	1,06E-06	2,36E-06	2,26E-07

Las distribuciones en frecuencia de los valores R, R_{∞} , F_c , S y C_m (capacitancia de la membrana celular) para cada punto de medida no se ajustaron a distribuciones normales. Las diferencias entre grupos de lecturas de tejido sano y lesión, aplicando solución salina y ácido acético, se estudiaron con pruebas no paramétricas U de Mann - Whitney, que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de R y S en cada cuadrante ($p < 0,05$); esto quiere decir que

se puede separar el epitelio columnar sano del alterado, como se observa en la Tabla 3.

Para los valores de F_c en algunas zonas se presentan diferencias estadísticamente significativas, debido a que en el tejido sano la mediana obtiene valores de 74,44 kHz comparado con los 50,1 kHz para el caso de lesiones, como se observa en la tabla 1. El parámetro C_m asociado a la estructura de la membrana celular, no muestra cambios estadísticamente significativos entre epitelio columnar sano y lesión.

Tabla 3. Resultados de la comparación de muestras mediante pruebas no paramétricas U de Mann - Whitney, entre tejido sano y lesión, para cada punto de medida del cuello uterino.

		PUNTOS DE MEDIDA							
		12		3		6		9	
		Sano	Lesión	Sano	Lesión	Sano	Lesión	Sano	Lesión
R	Mediana	2,11	6,39	1,85	2,98	1,87	3,04	2,09	5,46
	P-value	0,01		0,04		0,00		0,04	
Rinf	Mediana	1,74	3,08	1,55	2,16	1,57	2,14	1,79	2,63
	P-value	0,03		0,06		0,17		0,77	
Fc	Mediana	74,44	17,49	74,44	119,19	74,44	87,91	74,44	6,40
	P-value	0,01		0,29		0,49		0,03	
S	Mediana	9,54	6,19	14,33	7,94	9,77	7,39	11,71	6,43
	P-value	0,02		0,04		0,02		0,02	
Cm	Mediana	1,45E-07	7,04E-07	1,72E-07	1,33E-07	1,84E-07	1,62E-07	1,54E-07	2,36E-06
	P-value	0,01		0,91		0,91		0,04	

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos concuerdan con los estudios previos de Abdul et al. (9) que muestran el incremento del parámetro R en tejidos columnares que presentan metaplasias inmaduras y maduras.

La disminución en la mediana de la resistividad del espacio intracelular S entre 2 y 6 (Ω -m) en valor absoluto, cuando se presenta algún grado de lesión, en comparación con el tejido columnar normal, puede ser explicada por una disminución en la razón núcleo - citoplasma, lo que hace que dicha resistividad sea menor y su parámetro inverso, la conductividad en el citoplasma, sea mayor (9).

El decrecimiento que presenta la frecuencia característica (Fc) en algunas zonas del cuello uterino pasando de 74,44 kHz para el epitelio columnar sano a 50,1 kHz para el caso de lesiones, puede obedecer a las transformaciones de metaplasia inmadura y luego a metaplasia madura que ocurren en el epitelio columnar; disminución que también se observa en los resultados reportados por Abdul et al. (9).

La comparación en cada punto de medida, entre el epitelio columnar sano con ácido acético y solución salina no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), comprobándose que los pequeños cambios en la impedancia eléctrica del tejido sano, después de aplicar ácido acético, son mucho menores que los asociados a las diferencias estructurales entre el epitelio normal y las NIC (22).

CONCLUSIONES

La caracterización del tejido columnar del cuello uterino, a través de EIE, ofrece una medida cuantitativa que puede ser relacionada con la estructura del tejido y su composición. Los parámetros eléctricos asociados a las resistividades de las matrices intra y extracelular R y S, la frecuencia característica Fc y la capacitancia de membrana Cm, obtenidos del ajuste al modelo matemático de Cole-Cole pueden ser indicadores de cambios metaplásicos y pérdida de homogeneidad en el epitelio columnar.

Se puede separar un epitelio columnar sano de otro alterado utilizando como guía las curvas

o espectros obtenidos mediante EIE y los parámetros eléctricos asociados. El parámetro que mejor discrimina entre epitelios sanos y alterados es el que está asociado con la resistividad del líquido extracelular en bajas frecuencias R , debido a las transformaciones que se presentan en la capa única de tejido columnar en presencia de metaplasias maduras e inmaduras que hacen que dicho parámetro cambie de manera significativa.

La variación en las frecuencias características que presenta el tejido columnar en las diferentes zonas, en presencia de lesiones, indican una pérdida de la homogeneidad estructural del tejido. Esto se debe a diferentes procesos de relajación eléctrica que se presentan en este tipo de epitelio y que se pueden estudiar en investigaciones posteriores.

Las aplicaciones computacionales de modelamiento facilitan la descripción visual de las características bioeléctricas asociadas a la estructura y composición del tejido columnar. Estas técnicas, de implementarse, pueden ayudar a alcanzar mayores coberturas en el diagnóstico temprano de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, además de corroborar los resultados obtenidos a través de los métodos de inspección visual e informar de manera oportuna a los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación contó con el apoyo del Sistema General de Regalías de Colombia, en el marco del proyecto *Implementación del programa para el diagnóstico y control de enfermedades crónicas no transmisibles y cáncer de cérvix y mama, con el apoyo de TIC en el departamento de Caldas.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. *Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital*. Organización Mundial de la Salud: Ginebra, Suiza; 2005.
2. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología ESE. *Plan decenal para el control del cáncer en Colombia 2012 - 2021*, Bogotá, D.C; 2012.
3. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O, Hernández G. *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia*. I.G.A.C. e Instituto Nacional de Cancerología, eds. Imprenta Nacional: Bogotá, Colombia; 2010.
4. Brown B, Tidy J, Boston K, Blackett A, Smallwood R, Sharp F. *Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia*. THE LANCET, 2000, 355.
5. Tan JH, Wrede CD. *New technologies and advances in colposcopic assessment*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2011. 25: p. 667-677.
6. Olarte G, Aristizábal W, Gallego P, Rojas J, Botero B, Osorio G. *Detección precoz de lesiones epiteliales del cuello uterino en mujeres de Caldas - Colombia - mediante la técnica de espectroscopia de impedancia eléctrica*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 2007. 58(1): p. 13-20.
7. Brown B. *Tissue Impedance Spectroscopy and Impedance Imaging*, in *Comprehensive Biomedical Physics*, A. Brahme, Editor; 2014, Elsevier.
8. Walker D, Brown B, Blackett A, Tidy J, Smallwood R. *A study of the morphological parameters of cervical squamous epithelium*. Physiological Measurement, 2003. 24: p. 121-135.
9. Abdul S, Brown B, Milnes P, Tidy J. *The use of electrical impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia*. International Journal of Gynecological Cancer, 2006; 16: p. 1823-1832.
10. Olarte G, Aristizábal W, Gallego P. *Evaluation of electrical impedance spectroscopy for cervical intraepithelial lesions detection*. Revista Biosalud, 2015; 14(1): p. 26-35.
11. Fletcher C. *Diagnostic Histopathology of Tumors*, in *tumor the female genital tract*, E.H. Sciences, Editor 2013; Elsevier Health Sciences. p. 814-824.
12. Ministerio de Salud. *Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud*. 1993, Ministerio de Salud: República de Colombia.
13. Mayeaux EJ, Werner C, Shfaq R, Bartholomew D, Flowers L, Garcia F, et al. *THE CERVIX: Colposcopy: Brief history of colposcopy*. Section on the Cervix for use by physicians and healthcare providers; 2010.
14. O'Connor D. *A Tissue Basis for Colposcopic Findings*. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2008; 35(4): p. 565-582.
15. Germar M. *Visual inspection with acetic acid as a cervical cancer screening tool for developing countries*. In *Review prepared for the 12th Postgraduate Course in Reproductive Medicine and Biology*. 2003. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
16. Grimnes S & Martinsen O. *Bioimpedance & Bioelectricity Basics*. Second Edition, Elsevier, Academic Press. 2008; p. 283-332.
17. Dean D, Ramanathan T, Machado D, Sundararajana R. *Electrical impedance spectroscopy study of biological tissues*. Journal of Electrostatics, 2008; 66: p. 165-177.
18. Ivorra A. *Bioimpedance Monitoring for physicians: an overview*. Biomedical Applications Group, 2002.
19. Gregory W, Marx J, Gregory C, Mikkelsen W, Tjoe J, Shell J. *The Cole relaxation frequency as a parameter to identify cancer in breast tissue*. Medical Physics, 2012; 39(7).
20. Corzo P, Miranda D, García E, Estupiñán Y, González C. *Citología de cuello uterino e impedividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical*. Salud UIS, 2012; 44(2): p. 15-19.
21. Caicedo S, Rojas J, Betancurt S, Aristizábal W, Chavarro J. *Algoritmos Genéticos Difusos para el Ajuste del Modelo de Cole-Cole*; 4to Congreso Colombiano de Computación; 2009.
22. Balasubramani L, Brown B, Healey J, Tidy J. *The detection of cervical intraepithelial neoplasia by electrical impedance spectroscopy: The effects of acetic acid and tissue homogeneity*. Gynecologic Oncology, 2009; 115: p. 267-271.