

**ESTUDIOS DE TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR EL TAMIZAJE DEL CÁNCER
DE CUELLO UTERINO: PRIMERA PARTE**

MARYEN MARCELA TORRES MEJÍA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA**

2016

**ESTUDIOS DE TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR EL TAMIZAJE DEL CÁNCER
DE CUELLO UTERINO: PRIMERA PARTE**

MARYEN MARCELA TORRES MEJÍA

**Proyecto de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia**

Directores:

DAVID ALEJANDRO MIRANDA MERCADO, Ph.D

ADRIANA INÉS GONZÁLEZ QUITIAN

Medica Ginecoobstetra

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BUCARAMANGA

2016

AGRADECIMIENTOS

Por el tiempo, aportes y acompañamiento miles de gracias a los profesores David Miranda, Adriana González, Sandra Milena Pinto, Stelia Carolina Méndez, Gabriel Yañez, Luis Alfonso Díaz y en especial a Sandra Corso por sus explicaciones, paciencia y amistad. Gracias además por el trabajo en equipo y colaboración a Verónica Chaparro, Lyda Herrera, César Campo, Laura Pimiento y Esperanza González.

A quienes con su existencia me dan soporte en cada minuto: Pablo, Luz Myriam, Mauri, Mónica, Myyo, Violeta, Rosalía, Dante y Thiago.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. GENERALIDADES	16
1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	16
1.2 TÉCNICAS NO CONVENCIONALES PARA EL TAMIZAJE O DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO	18
1.2.1 Inspección visual con ácido acético	19
1.2.2 Elastografía.....	19
1.2.3 Espectroscopía óptica.....	20
1.2.4 Espectroscopia de impedancia eléctrica.....	20
1.3 EFECTO DE CAMPO CARCINOGENICO Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS.....	24
1.4 NUESTRA INVESTIGACIÓN.....	26
2. OBJETIVOS.....	28
2.1 OBJETIVO GENERAL	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
3.1 SONDA DE MEDICIÓN	29
3.2 CALIBRACIÓN DE LA SONDA DE MEDICIÓN	30
3.3 PRUEBAS PRELIMINARES.	30
3.4 MEDICIÓN EN PACIENTES SANAS.....	32
3.5 ANÁLISIS DE DATOS	33
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
4.1 IMPLEMENTACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA SONDA DE MEDICIÓN	34
4.2 PARAMETRIZACIÓN DE LAS MEDIDAS EXPERIMENTALES	35

4.3 ESTUDIO DE NORMALIDAD ESTADÍSTICA DE LOS DATOS	37
4.4 ESTUDIO DE SIMILITUD ESTADÍSTICA (ANOVA)	40
4.5 ANÁLISIS DE VIABILIDAD DEL USO DE LA METODOLOGÍA DESARROLLADA PARA ESTUDIO DE DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO	40
5. CONCLUSIONES	42
BLIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	47

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Prevalencia del VPH especificada por edad en mujeres con citología normal provenientes de 5 diferentes regiones del mundo. (Martínez & Troconis, 2014).....	16
Figura 2. Esquema de la sonda de medición.	29
Figura 3. Espectro de impedancia eléctrica de solución salina 0.02 molar.	34
Figura 4. A la izquierda espectro de impedancia eléctrica en tejido exocervical inicial, a la derecha espectro en tejido endocervical inicial de la paciente A.	36
Figura 5. La grafica representa una distribución de las frecuencias de los valores del parámetro Q_i agrupados por rangos. Se observa que la tendencia de la distribución tiene un patrón normal.	38
Figura 6. Distribución de las frecuencias de los valores del parámetro Q_i agrupados por rangos. Gráfica con los datos con valores más altos de Q_i mostrando tendencia normal.....	39

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Parámetros de Cole-Cole del espectro para la paciente A	36
Tabla 2. Clasificación de los rangos de los datos de Qi (Ohm) de las pacientes incluidas en el análisis estadístico (datos de medidas de exocérvix y endocérvix). Los histogramas correspondientes a estos datos se observan en las figuras 5 y 6.	37
Tabla 3. Test estadísticos de Normalidad aplicados.....	39

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. Aval Comité de Ética.....	47

RESUMEN

TÍTULO: ESTUDIOS DE TECNOLOGÍAS PARA MEJORAR EL TAMIZAJE DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: PRIMERA PARTE*

AUTOR: MARYEN MARCELA TORRES MEJÍA**

PALABRAS CLAVES: Impedancia eléctrica, tamizaje, cáncer cérvix, células en suspensión.

DESCRIPCIÓN:

OBJETIVO: Diseñar un procedimiento para medir la bioimpedancia eléctrica de tejido humano obtenido por muestra de cuello uterino in vitro.

METODOLOGÍA: Se diseñó un procedimiento para medir impedancia eléctrica en células de cuello uterino en suspensión y se llevó a cabo una prueba piloto a mujeres sanas entre 21 y 56 años con citología previa normal. Se tomaron dos muestras de exocérnix y endocérnix a cada paciente realizando medida de impedancia eléctrica y citología convencional. Los espectros de impedancia obtenidos fueron ajustados a un modelo de Cole-Cole de múltiples dispersiones. Se efectuó análisis estadístico a los parámetros de la medida eléctrica aplicando test de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y análisis de varianza ANOVA.

RESULTADOS: La prueba piloto del procedimiento diseñado incluyó 34 pacientes, a los resultados de 27 de ellas se aplicaron análisis estadísticos los cuales sugieren que no hay razones para negar la normalidad de los datos (K-S test, $p=0,05$). Los valores de los parámetros Q_0 en endocérnix y exocérnix de mujeres sanas, tienen la misma distribución normal.

CONCLUSIÓN: La metodología utilizada para medir impedancia eléctrica en células de cuello uterino en suspensión, permite obtener resultados que tienen un comportamiento normal y pueden ser relacionados con las características del tejido.

Se requieren más estudios para comparar los resultados de medida de impedancia eléctrica de células cervicales con diferentes grados de displasia.

Con este proyecto se desarrolló una metodología que podrá ser evaluada, en próximas investigaciones, para el tamizaje de cáncer de cuello uterino.

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Directores: Miranda, David y González, Adriana.

ABSTRACT

TITLE: TESTING A TECHNIQUE TO IMPROVE THE SCREENING OF CERVIX CANCER: FIRST APPROACH*

AUTHOR: MARYEN MARCELA TORRES MEJÍA**

KEYWORDS: ELECTRIC IMPEDANCE, SCREENING, CERVIX UTERI, SUSPENDED CELLS.

SUMMARY:

OBJECTIVE: To design a procedure to measure the in vitro electric bioimpedance of human cervix tissue.

METHODS: We designed a procedure to measure the electric impedance of suspended cervix cells. We tested the technique using cells obtained with Pap smear tests of a sample of healthy women between 21 and 56 years of age. Two samples were taken from each patient, one from exocervix and one from endocervix; for each of these samples the electric impedance and conventional Pap test were performed. The obtained spectra of impedance were adjusted to a Cole-Cole model with multiple dispersions. The parameters of electric measurements were analyzed using a Kolmogorov-Smirnov normality test, and samples were compared using Shapiro-Wilk and ANOVA tests.

RESULTS: We analyzed data of 27 out of the 34 patients of the sample. The data fit a normal distribution (K-S test, $p=0,05$). The values of the Q_0 parameters in endo- and exocervix of healthy women also fit normal distribution.

CONCLUSIONS: The methodology used here for measuring electric impedance of suspended cervix cells allows the cell to show a normal behavior and can be related with the characteristics of the tissue. Further research is required to compare the measurements of cervix cells with different levels of neoplasia. This project developed a technique to screen cervix cancer that can be tested in investigations currently in progress.

* Work degree.

** Faculty of Health. School of Medicine. Specialization Gynecology and Obstetrics. Directors: Miranda, David y González, Adriana.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es uno de los principales problemas de salud en la población mundial, además que afecta a mujeres de todas las edades, razas y nivel socioeconómico. Miles de estudios científicos se encuentran en la literatura con respecto a esta enfermedad al igual que guías de prevención y manejo, introduciendo en los últimos años la estrategia de prevención con la vacunación contra el virus de papiloma humano por parte de la Organización Mundial de la Salud. A pesar de los esfuerzos generalizados por disminuir su prevalencia, esta patología es la tercera causa de cáncer en el mundo y es responsable de más muertes que cualquier otro cáncer: una muerte cada dos minutos.¹

Se estima que en el mundo, al menos 500.000 nuevos casos de cáncer invasor son diagnosticados anualmente con desenlaces fatales en aproximadamente 275.000. El 80% de estas pacientes provienen de países en vía de desarrollo.²

Las estadísticas reportan que una mujer de raza blanca en un país desarrollado (USA 2008-2010) tiene una probabilidad de 2,7% de tener cáncer invasivo de cérvix durante su vida, es decir, 1 de cada 37 mujeres; y si nos trasladamos a América latina y Colombia, estaremos frente a la segunda causa de cáncer y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, respectivamente³, con una tasa de incidencia de 20 x 100.000⁴.

¹ GURUMURTHY, M., PEEVOR, R., & FIANDER, A. Human papillomavirus update (including vaccination). *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2013; 23(8): 231–237

² Ibid

³ SIEGEL, R., MA, J., ZOU, Z., & JEMAL, A. (2014). Cancer statistics, 2014: Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 64(1), 9-29

⁴ MUÑOZ, N., & BRAVO, L. E. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Colomb. Med.* 2012; 43(4): 298–304

El virus del papiloma humano (VPH) causa la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial y afecta a todos los grupos etarios (ver figura 1). Este virus está presente en cerca del 100% de los carcinomas de cuello uterino⁵. El VPH se divide en aproximadamente 100 genotipos, pero no todos se asocian con cáncer; en el 70% de los carcinomas están implicados los genotipos 16 y 18 y en el 90% los 8 genotipos más comunes (VPH 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 y 35).⁶

La historia natural de las infecciones por VPH muestra que en la mayoría de los casos son eliminadas por el sistema inmunológico⁷. Después de 4 años del inicio de vida sexual, la mitad de las mujeres están infectadas por este virus, pero sólo cerca del 10% tendrán infección persistente por más de 3 años⁸. La cronicidad aumenta el riesgo de lesiones intraepiteliales disminuyendo la probabilidad de aclaramiento natural de la infección⁹. Este virus se asocia, además, con neoplasia intraepitelial de vagina, vulva y ano.

Como respuesta a la problemática del cáncer de cuello uterino, la prevención es la herramienta principal usada por todas las organizaciones de salud, la prevención primaria enfocada en la vacunación y la prevención secundaria con las técnicas de tamizaje (detección temprana) que en los últimos 75 años han logrado disminuir en más del 80% las tasas de mortalidad¹⁰. En Colombia la prevalencia del cáncer de cérvix sigue siendo alta reflejando la cobertura incompleta de los sistemas de salud y de programas de tamizaje, pobre calidad de las citologías, ausencia de

⁵ SASLOW, D., SOLOMON, D., LAWSON, H. W., KILLACKEY, M., KULASINGAM, S. L., CAIN, J et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(3): 147–172

⁶ Ibid

⁷ Ibid

⁸ PLUMMER, M., Peto, J., FRANCESCHI, S., & on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer* 2012; 130(11): 2638-2644

⁹ MARTÍNEZ, G. G., & TROCONIS, J. N. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. *Invest Clin* 2014; 55(1): 82–91

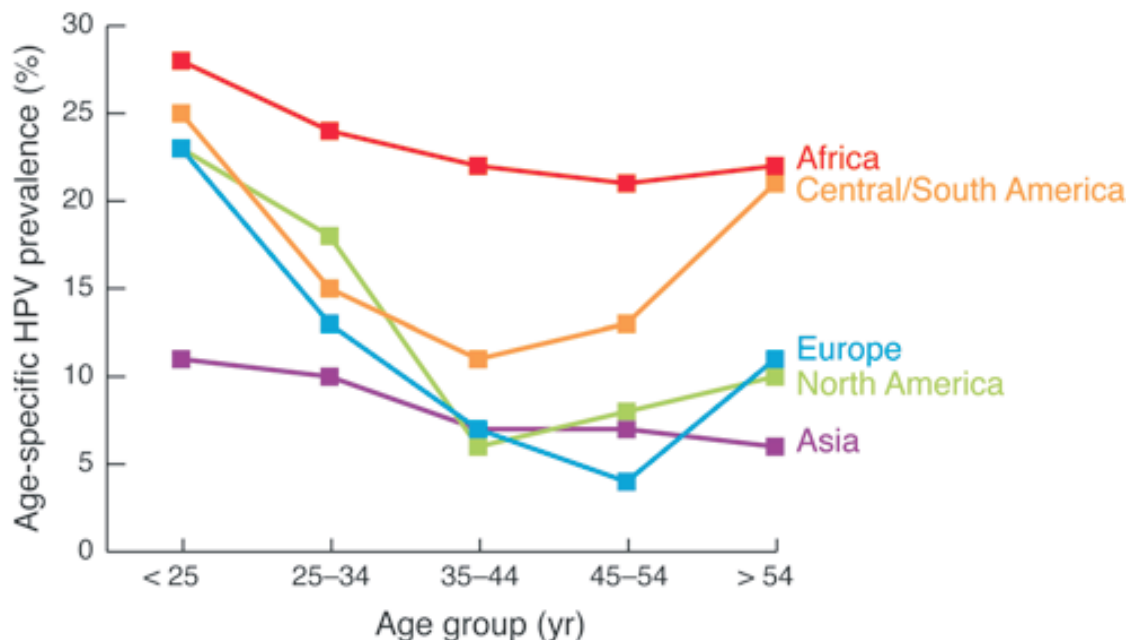
¹⁰ SIEGEL, ZOU, JEMAL. Op. Cit

seguimiento adecuado a las pacientes con hallazgos citológicos anormales, entre otros¹¹.

¹¹ MUÑOZ, & BRAVO. Op. Cit.

1. GENERALIDADES

Figura 1. Prevalencia del VPH especificada por edad en mujeres con citología normal provenientes de 5 diferentes regiones del mundo. (Martínez & Troconis, 2014)



1.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico definitivo de lesiones de alto grado y cáncer de cuello uterino se realiza por medio de estudio histopatológico. Durante la progresión de lesiones precursoras de cáncer, el único hallazgo suele ser la descamación de células anómalas; es aquí donde se encuentra focalizado el tamizaje. El tiempo promedio de progresión desde lesiones neoplásicas a cáncer cervical invasor es 10 años; este periodo es el que debe ser aprovechado para realizar un tamizaje efectivo y

disminuir la incidencia de cáncer invasor y la letalidad ocasionada por esta enfermedad.¹²

La identificación de lesiones cervicales se realiza en pacientes con hallazgos anormales en el tamizaje citológico por medio de la colposcopia, la cual facilita la visualización de lesiones particulares que incluyen alteración en la coloración del epitelio, lesiones elevadas y vasos atípicos, entre otros; a las cuales se realiza biopsia y lectura histopatológica.¹³

La sintomatología presentada por las pacientes y que debe hacer sospechar lesiones cervicales neoplásicas, generalmente ocurre en estadios avanzados; son frecuentes el sangrado genital, leucorrea, dolor, sangrado postcoital, síntomas urinarios y flujo vaginal fétido. También se pueden encontrar descarga vaginal anormal persistente, dolor lumbar, sangrado al contacto, sangrado postmenopáusico, desórdenes menstruales y dolor abdominal.¹⁴

El cáncer infiltrante de cérvix se manifiesta a través de tres patrones distintos: exofítico, ulcerado o infiltrante. El tipo más frecuente es el exofítico que se caracteriza por una lesión que sobresale de la mucosa como masa neoplásica. El cáncer se extiende por contigüidad a los tejidos vecinos como son vejiga, uréteres, vagina, recto y peritoneo. Las células cancerígenas pueden extenderse además a través del sistema linfático afectando ganglios locales y a distancia. Se puede presentar metástasis a órganos distales, entre los más frecuentes se encuentran

¹² PANDEY, K., BHAGOLIWAL, A., & JAIN, S. Optical Imaging: Future Tool in Detection of Pre-cancerous and Cancerous Lesions of Cervix and Its Comparison to Colposcopy. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65(3): 176-180

¹³ WALKER, P., DEXEUS, S., PALO, G., BARRASSO, R., CAMPION, M., GIRARDI, F., JAKOB, C., ROY, M. International Terminology of Colposcopy: An updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colpocopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101(1), 175-177

¹⁴ PANDEY, BHAGOLIWAL, & JAIN. Op. Cit.

el hígado, pulmón y médula ósea, ocasionando manifestaciones clínicas específicas según la localización.¹⁵

El diagnóstico y clasificación clínica se basa en el hallazgo de lesiones a nivel cervical tipo masa exofítica, lesiones ulceradas o infiltrantes con alteración macroscópica del epitelio. Durante el examen físico se valora el compromiso de tejidos adyacentes y se realiza aproximación diagnóstica en estadios avanzados (que describen hallazgos además de los histológicos): descripción de la extensión del compromiso de la vagina, compromiso de pared pélvica y del recto. Las imágenes diagnósticas son de utilidad para la detección de la afección de otros órganos locales y a distancia.

1.2 TÉCNICAS NO CONVENCIONALES PARA EL TAMIZAJE O DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Diferentes líneas de investigación se dedican a la búsqueda de técnicas alternativas para el tamizaje y diagnóstico de lesiones neoplásicas del cérvix, intentando mejorar la sensibilidad y especificidad de las técnicas usadas de forma convencional o dando respuestas a la falta de recursos y personal que pueda aplicar las recomendaciones actuales de abordaje de esta patología. Se ha intentado simplificar el proceso o encontrar las alteraciones por medio del estudio de otras características diferentes a la tinción y visualización histológica. A continuación se presenta una breve descripción de algunas técnicas no convencionales para el tamizaje o diagnóstico de cáncer de cuello uterino.

¹⁵ WAGGONER, S. Cervical Cancer. *The Lancet* 2003; (361), 2217-2225

1.2.1 Inspección visual con ácido acético. En países en vía de desarrollo, donde no existen recursos ni programas de toma de citología cervical, se ha realizado estudios con tamizaje llevados a cabo por personal entrenado (enfermeras y personal de salud) por medio de inspección visual con ácido acético, la cual es sencilla de realizar, tiene una moderada sensibilidad y especificidad 50-88.6% y 66.7-89.7%, respectivamente, además con resultados inmediatos.

Actualmente en países de bajos y medianos recursos, entre los que se encuentra India, se está introduciendo esta técnica dentro de los programas nacionales, su éxito aún está en evaluación. La metodología usada es “tamizar y tratar” a aquellas pacientes con test positivo; se les realiza colposcopia-biopsia y son tratadas con crioterapia en la misma visita. El manejo posterior depende del resultado histopatológico.¹⁶

1.2.2 Elastografía. La estimación ultrasonográfica de la elasticidad de los tejidos es una nueva técnica usada en el estudio de cáncer cervical que se encuentra en periodo experimental. Por medio de visión ecográfica marcada con diferentes colores según la elasticidad del tejido, se crean imágenes que permiten plasmar cómo se palpa el tejido, es llamado el “método de la palpación visual”.¹⁷

Por medio de Doppler en modo B en áreas seleccionadas, se realiza un cálculo de la rigidez del tejido evaluado y se compara con lo esperado para este tejido sano; los datos son analizados y sistematizados. Los resultados muestran cambios más notorios en cáncer cervical en estadios avanzados y no en lesiones precancerosas. Es útil además para la evaluación del compromiso local del tumor.

¹⁶ POLI, U., GOWRISHANKAR, S. Visual Inspection with Acetic Acid (VIA) Screening Program: 7 Years Experience in Early Detection of Cervical Cancer and Pre-Cancers in Rural South India. *Indian J Community Med* 2015; 40(3): 203-207

¹⁷ BAKAY, OA., GOLOVKO TS. Use of elastography for cervical cancer diagnostics. *Exp. Oncol.* 2015; 37(2): 139-145

Es un método no invasivo, poco costoso, fácil de realizar y que aún requiere mas investigación, sin embargo es muy llamativo imaginar que en el futuro se pueda realizar diagnóstico con una herramienta asequible como la ecografía.¹⁸

1.2.3 Espectroscopía óptica. Las imágenes ópticas de alta resolución permiten ver el tejido a nivel subcelular y observar cambios en células epiteliales sin necesidad de estudio histopatológico. Se han realizado estudios con relativamente pocos participantes (<200) donde la sensibilidad y especificidad de los hallazgos de espectroscopia óptica tienen valores similares a los hallazgos colposcópicos incluyendo la lectura de biopsia, pudiendo ser utilizados como tamizaje y método diagnóstico ya que los cambios se observan desde lesiones displásicas.¹⁹ (Pandey et al., 2015).

Pruebas con fibra óptica se usan para evaluar la reflectancia y fluorescencia de áreas pequeñas de tejido y obtener información de moléculas ópticamente activas. Se observan cambios a nivel celular y estromal pudiendo asociarse con lesiones neoplásicas (Thekkekk & Richards-Kortum, 2008). Sin embargo, se requieren estudios con mayor número de individuos para ser usado de forma generalizada (Pandey et al., 2015).

1.2.4 Espectroscopia de impedancia eléctrica. El estudio de los tejidos en humanos y sus alteraciones neoplásicas se realiza, tradicionalmente, analizando la morfología por visión microscópica con tinciones especiales e incluso con marcadores antigénicos, los tejidos y sus componentes estructurales tienen características conocidas y que varían según funciones y localización.

¹⁸ Ibid

¹⁹ PANDEY, BHAGOLIWAL, & JAIN. Op. Cit.

Ante los ojos de un patólogo, las diferencias observadas son identificadas y clasificadas y de esta forma se llega a un diagnóstico. Pero los cambios celulares y estructurales que incluyen tamaño, forma, organización, alteraciones de membrana, alteración de espacio intercelular, modificaciones nucleares, etc. pueden ser evidentes observando cambios en las propiedades bioquímicas y fisicoquímicas. Diferentes pruebas y medidas pueden traer a la luz signos neoplásicos que aunados o en forma aislada a los métodos convencionales de estudio histopatológico, pueden mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica.^{20, 21, 22, 23}.

La espectroscopia de impedancia eléctrica se enfoca en el análisis de los tejidos según las respuestas que se obtenga de ellos al aplicarles una corriente eléctrica a diferentes frecuencias. Múltiples estudios han encontrado que el espectro que plasma los resultados de esta medida eléctrica, es distinto en tejido sano y neoplásico.^{24, 25, 26}.

A altas frecuencias (>1 GHz), el espectro de bioimpedancia está determinado por las estructuras moleculares; a frecuencias bajas (<100 Hz) la acumulación de carga domina en las interfaces de membrana. A frecuencias de unos pocos kHz a

²⁰ MIRANDA, D. Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopia de impedancia eléctrica. *Salud UIS* 2006; 38(3): 189-196.

²¹ MIRANDA, D., VARGAS, E., ZAMORA, C. Impedancia eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical. *Salud UIS* 2010; 42(3): 212-219

²² CORZO, S., MIRANDA, D., GARCÍA, E., ESTUPIÑAN, Y. GONZÁLEZ, C. Citología de cuello uterino e impedancia eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical. *Salud UIS* 2000; 15-19

²³ MIRANDA, D., CORZO, S., GONZÁLEZ, C. Cervical cancer detection by electrical impedance in a Colombian setting. XV International Conference on Electrical Bio-Impedance & XIV Conference on Electrical Impedance Tomography. *J. Phys: Conference Series* 2013; (434), 012056

²⁴ BROWN, B. H., TIDY, J. A., BOSTON, K., BLACKETT, A. D., SMALLWOOD, R. H., & SHARP, F. Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia. *The Lancet* 2000; 355(9207): 892-895

²⁵ BROWN, B. H., MILNES, P., ABDUL, S., & TIDY, J. A. Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study. *BJOG* 2005; 112(6): 802-806

²⁶ TIDY, J., BROWN, B., HEALEY, T., DAAYANA, S., MARTIN, M., Prendiville, W., & Kitchener, H. Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy. *BJOG*: 2013; 120(4), 400-411

1 MHz, las estructuras celulares son el principal factor en la medida de impedancia del tejido (dispersión β).²⁷

Dentro de la dispersión β hay frecuencias altas (alrededor de 1 MHz) y frecuencias bajas (pocos kHz). La corriente a baja frecuencia en la dispersión β (pocos kHz) pasa a través del espacio extracelular, por lo tanto, la resistencia al flujo eléctrico va a depender de los espacios intercelulares y de cómo las células están organizadas. La corriente a más alta frecuencia puede penetrar las membranas celulares y de esta forma pasa a través de los espacios intra y extracelular: la corriente estará determinada por factores como el volumen celular y el tamaño nuclear.

Asimismo, la impedancia eléctrica varía según la composición orgánica aplicándose en campos como la nefrología²⁸,²⁹. Estudios recientes han incursionado en la gineco-oncología aplicando medidas físicas en tejido cervical con publicaciones que apoyan que esta herramienta puede ser explotada a este nivel.³⁰

Entre los autores más reconocidos en este tema se destaca el profesor Dr. Brian Brown y su equipo de colaboradores, quienes en una de sus principales investigaciones realizan y describen un estudio prospectivo con 87 pacientes referidas a colposcopia. En este estudio, la medida de impedancia eléctrica en tejido cervical, expone cómo los componentes de los tejidos, el volumen de los mismos y la disposición celular; pueden verse reflejados en la medida de impedancia y ser correlacionados con lesiones intraepiteliales de bajo a alto grado.

²⁷ BROWN, TIDY, BOSTON, BLACKETT, SMALLWOOD, & SHARP. Op. Cit.

²⁸ BOGÓNEZ, P. Medidas de bioimpedancia para la detección del estado de los órganos. Grup de Compatibilitat Electromagnètica. (GCEM). 2006: 49-54

²⁹ PICCOLI, A., NESCOLARDE, L. D., & ROSELL, J. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrol* 2002; 22(3): 228–38

³⁰ TIDY, BROWN, HEALEY, DAAYANA, MARTIN, PRENDIVILLE, & KITCHENER. Op. Cit.

Los investigadores realizaron la toma de la medida eléctrica directamente sobre el cuello uterino con sonda tetrapolar y la compararon con el resultado de colposcopia-biopsia, encontrando correlación con hallazgos histopatológicos, donde los valores de los parámetros estudiados (R, S y C) son distintos para tejido normal y tejido con lesión intraepitelial de bajo grado (NIC1) y alto grado (NIC 2 y 3), ($P < 0.0001$). Los cambios en los espectros tuvieron una sensibilidad y especificidad similar a los métodos convencionales de tamizaje utilizados actualmente con la ventaja de obtener resultados inmediatos. (S: 75%, E: 43%).³¹

Desde el año 2006, el grupo de investigación CIMBIOS a cargo del profesor David Alejandro Miranda Mercado, junto con el departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander y algunas escuelas de ingeniería de la misma, se ha dedicado al estudio de la aplicación de impedancia eléctrica en tejido biológico; enfocado en las medidas de impedancia en tejido cervical y su correlación con tejido normal y lesiones displásicas. Se han publicado estudios en revistas científicas y en conferencias internacionales en física e ingeniería, estudios de corte transversal y pruebas piloto. Los principales resultados obtenidos, han sido la concordancia entre los parámetros de las medidas físicas y el estado histopatológico del tejido. Se han desarrollado también estudios de los modelos físicos usados para el análisis de los datos de impedancia eléctrica, análisis de sondas eléctricas para medidas de impedancia eléctrica, entre otros.^{32, 33, 34, 35}

³¹ BROWN, B. H., TIDY, J. A., BOSTON, K., BLACKETT, A. D., SMALLWOOD, R. H., & SHARP, F. Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia. *The Lancet* 2000; 355(9207): 892-895

³² MIRANDA, D. Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopia de impedancia eléctrica. *Salud UIS* 2006; 38(3): 189-196

³³ MIRANDA, D., VARGAS, E., ZAMORA, C. Impeditividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical. *Salud UIS* 2010; 42(3): 212-219

³⁴ CORZO, S., MIRANDA, D., GARCÍA, E., ESTUPIÑAN, Y. GONZALEZ, C. Citología de cuello uterino e impeditividad eléctrica en la detección temprana del cáncer cervical. *Salud UIS* 2000; 15-19

³⁵ MIRANDA, D., CORZO, S., GONZÁLEZ, C. Cervical cancer detection by electrical impedance in a Colombian setting. XV International Conference on Electrical Bio-Impedance & XIV Conference on Electrical Impedance Tomography. *J. Phys: Conference Series* 2013; (434), 012056

Los estudios previos han realizado medidas en tejido de cuello uterino in vivo, directamente sobre el mismo en pacientes durante la toma de citología, ex vivo, en piezas quirúrgicas de histerectomía y conización en donde los resultados han sugerido sensibilidad y especificidad superiores al 80% y han permitido discriminar entre epitelios sanos y neoplásicos con diferentes grados de alteración pudiendo postularse como herramienta en técnicas de tamizaje de cáncer de cuello uterino con la característica de agilizar los flujogramas aplicados ya que los resultados se obtienen inmediatamente.^{36 37}

En nuestra investigación por primera vez, se realiza la medida de impedancia en células cervicales in vitro, en el mismo tejido que se extrae cuando se toma una citología convencional.

1.3 EFECTO DE CAMPO CARCINOGENICO Y SU RELACION CON ALTERACIONES GENÉTICAS Y EPIGENÉTICAS

Desde hace más de 60 años el profesor Slaughter, tras realizar observaciones en 783 pacientes con carcinomas orofaríngeos, anotó en una de sus publicaciones la respuesta de los epitelios a agentes cancerígenos, denominando el tejido diana campo carcinogénico, siendo el pionero en el término y contando con muy pocas herramientas para tal afirmación.³⁸

³⁶ MIRANDA, VARGAS, ZAMORA. Op. Cit.

³⁷ MIRANDA, CORZO, GONZÁLEZ. Op. Cit.

³⁸ SLAUGHTER, D., SOUTHWICK, J., & SMEJKAL, W. "Field Cancerization" in Oral Stratified Squamous Epithelium. Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer* 1953; (6), 963-968

En el estudio del cáncer y los orígenes del mismo, existen muchos mecanismos pobremente entendidos de cómo ocurre la evolución desde un tejido normal a cáncer invasivo. Para explicar este proceso, estudios moleculares sugieren que las células alteradas pueden tener mutaciones genéticas o alteraciones moleculares que promueven el cáncer. Asimismo, se ha sugerido que epimutaciones también pueden ser el factor desencadenante, con alteraciones oncogénicas en el epigenoma.³⁹

Rivenbark y Coleman sugieren que algunos tipos específicos de cáncer se asocian con mutaciones genéticas de genes específicos responsables de la alteración; también sugieren la existencia de evidencia de predisposición familiar según sea portador del gen. El epitelio donde se origina el cáncer como resultado de enfermedad hereditaria se denomina campo de exposición genética.

Para entender el campo de cancerización se puede usar como ejemplo la exposición a cigarrillo. El consumo de cigarrillo se asocia con mayor riesgo de múltiples tipos de cáncer a lo largo de la vía aérea y digestiva que recibe directamente los componentes del tabaco. En cualquier parte de la vía expuesta puede surgir un carcinoma. Este tejido expuesto y del que se pueden originar tumores primarios, se denomina campo carcinogénico.

Pero existen otros tipos de cáncer que no están relacionados con factores genéticos o con exposición a sustancias cancerígenas; éstos tipos de cáncer son los más infrecuentes y esporádicos y pueden deberse a errores en la división celular o a mutaciones espontáneas. En estos tipos de cáncer se podría asociar el campo de cancerización al crecimiento de células alteradas.

³⁹ RIVENBARK, A. G., & COLEMAN, W. B. Field cancerization in mammary carcinogenesis — Implications for prevention and treatment of breast cancer. *Exp. Mol. Pathol* 2012; 93(3): 391-398

Las alteraciones epigenéticas se explican porque ocurre transformación neoplásica a partir de alteraciones en la metilación del ADN ya sea hipo o hipermetilación, lo cual puede ocasionar expresión genética aberrante o silenciamiento de algunos genes, alteraciones en la transcripción genética e incluso en las proteínas o en su función. Todo lo anterior puede contribuir a la transformación neoplásica por ejemplo por la inactivación de genes supresores tumorales.⁴⁰

La importancia de definir el campo cancerogénico radica en que los cambios a nivel molecular con alteraciones genéticas o epigenéticas no sólo se observan en el tejido neoplásico sino también en el tejido adyacente al mismo, representando cambios muy tempranos en la carcinogénesis. Esta aseveración es consistente con la recurrencia de cáncer aún en zonas donde todo el tejido tumoral fue removido quirúrgicamente con márgenes libres. El estudio de estos cambios en tejido aparentemente normal adyacente puede ser la guía para la decisión de tratamiento de carcinomas eligiendo entre extirpación total, extensión de los bordes o terapia coadyuvante.

Todo este conocimiento es esencial para el desarrollo de nuevas estrategias para la prevención y manejo de neoplasias.⁴¹

1.4 NUESTRA INVESTIGACIÓN

La medición de la impedancia eléctrica en tejido cervical se ha realizado en la mayoría de los trabajos, hasta ahora, de dos formas: directamente sobre el cuello

⁴⁰ Ibid

⁴¹ Ibid

uterino (*in situ*) o en tejido extraído (espécimen de histerectomía o cono cervical). El objetivo general de la investigación realizada fue diseñar un procedimiento para medir la bioimpedancia eléctrica de tejido humano obtenido por muestra de cuello uterino *in vitro*, para llevarlo a cabo, la medida de impedancia se realizó en células normales, tomadas por raspado cervical y se desarrolló una metodología para la obtención de las células y la medición del espectro de impedancia eléctrica de las mismas en suspensión acuosa. El enfoque de esta investigación corresponde al primer paso para el desarrollo de nuevas tecnologías para la detección temprana del cáncer cervical por medio del estudio de propiedades eléctricas de los tejidos. Este estudio es la prueba piloto de la primera parte del trabajo al cual se encuentra anidado: (“Estudios de tecnologías para mejorar el tamizaje del cáncer de cuello uterino”).

En este proyecto, primero, se planteó un diseño metodológico preliminar (ver ítem 3.3); segundo, se realizó una prueba piloto que incluyó la toma de muestras de tejido en pacientes, conservación y dilución de las mismas, además de la toma de medidas eléctricas, obtención y graficación de resultados (ver ítem 3.4). Por último, se realizó el análisis de datos desde el punto de vista clínico y físico (ver ítem 3.5). Este informe está organizado de manera análoga a cómo se realizó la investigación. Primero, se describen los métodos y materiales; segundo, se presentan los resultados y el análisis, y por último, se presentan las conclusiones del trabajo.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar un procedimiento para medir la bioimpedancia eléctrica de tejido humano obtenido por muestra de cuello uterino in vitro.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la cantidad de tejido necesario obtenido de muestra cervical para realizar la medida de bioimpedancia eléctrica.
2. Determinar la sonda de medición idónea para medidas eléctricas en el tejido extraído por muestra cervical.
3. Hacer una evaluación piloto con material biológico con CCV (citología cervico-vaginal) normal previa para evaluar la confiabilidad de la sonda en tejido normal.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 SONDA DE MEDICIÓN

Para diseñar la sonda tetrapolar tipo Van der Pauw se partió del diseño realizado por Jaimes & Valencia.⁴² Las medidas de la sonda fueron calculadas para lograr trabajar con pequeñas cantidades de tejido y una fácil adaptación al potencióstato. Las dimensiones de la sonda desarrollada son diámetro de 1 cm y altura de 1 cm.

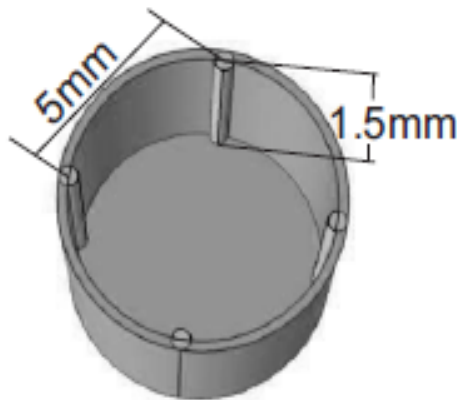


Figura 2. Esquema de la sonda de medición.

⁴² JAIMES, S., VALENCIA, J. Diseño de un medidor de conductividad eléctrica de soluciones salinas, haciendo uso de una celda de conductancia calculable, para la calibración de una sonda tetrapolar utilizada en la medición de impedancia eléctrica en tejido humano. Trabajo de grado Ingeniero Electrónico. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías físico-mecánicas. Escuela de Ingeniería Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. 2006; 156 p

3.2 CALIBRACIÓN DE LA SONDA DE MEDICIÓN

Se tomaron espectros de impedancia eléctrica de soluciones salinas preparadas en el laboratorio con diferentes concentraciones y conductividades. Los resultados obtenidos se compararon con los espectros típicos de estas soluciones constatando su similitud. De esta forma se consideró que la sonda estaba calibrada y podía usarse para la toma de medidas y que éstas eran confiables.^{43, 44}

3.3 PRUEBAS PRELIMINARES.

La recolección de muestras de la totalidad de las pacientes se realizó en las instalaciones de consulta externa del Hospital Universitario de Santander por parte de la investigadora principal, residente de III año de Ginecología y Obstetricia; previa aprobación del Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander y después de la explicación del estudio a las participantes y respectiva firma del consentimiento informado.

Todos los procesos fueron llevados a cabo por un personal de trabajo multidisciplinario con conocimiento en el área de ginecología, química y física.

Las medidas eléctricas se realizaron con el potencióstato PGSTAT204 de Autolab.

⁴³ BROWN, TIDY, BOSTON, BLACKETT, SMALLWOOD, & SHARP. Op. Cit.

⁴⁴ JAIMES, VALENCIA. Op. Cit.

Para establecer un protocolo fue necesario realizar tres procesos de prueba que incluyeron tres pacientes voluntarias; a partir de las observaciones y cambios en el procedimiento, éste se realizó en múltiples ocasiones usando células bucales hasta perfeccionar la técnica.

A raíz de las observaciones de estos ensayos preliminares se encontró que la cantidad de células obtenida era baja y difícil de manipular. Para lograr tener una mayor cantidad de células para la medida de bioimpedancia y con base en el diseño metodológico propuesto por Bergeron⁴⁵, se decidió tomar dos muestras de cada epitelio (exocérvix y endocérvix), destinando la primera toma para la medida eléctrica y la segunda para la citología.

La cantidad de células obtenidas por raspado de Papanicolaou se estimó por medio del conteo celular de la solución después de la medida eléctrica, bajo visión microscópica utilizando cámara de Neubauer^{46, 47}.

Se seleccionó como solución acuosa para diluir las células, una solución fosfato salina (PBS), que simula el medio extracelular, permite conservar las células vivas y facilita el depósito de la solución medio-células dentro de la sonda de medición.

El tejido de exocérvix destinado a medida eléctrica se tomó en todos los casos con espátula de madera, la cual al ser lavada con solución PBS permite barrer las células obteniendo mayor cantidad de las mismas, facilitando el desarrollo de la investigación. Las demás tomas se realizaron con espátula plástica (exocérvix para estudio citológico) y cepillo endocervical.

⁴⁵ BERGERON, C., BISHOOP, J., LEMARIE, A., CAS, F., AYIVI, J., HUYNH, B., BARRASSO, R. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol.* 2001; 45(4): 519-524

⁴⁶ Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Conteo y Evaluación de la Viabilidad de células Mononucleares. Informe de Laboratorio de Genómica Viral y Humana. Facultad de Medicina. 2011. 1-4

⁴⁷ GAB Sistemática Analítica. Cámara Thoma y Neubauer Improved para el recuento de Levaduras (Tiraje). GAB Sistemática Analítica S.L. 2006. Sant Jordi, 30. Moja-Olèrdola 08734. Bcn [Spain].

3.4 MEDICIÓN EN PACIENTES SANAS

En este estudio, 34 pacientes voluntarias con edades entre 21 y 56 años, con citología cervicouterina previa normal, fueron atendidas en consulta externa del Hospital Universitario de Santander, donde se les tomaron frotis de exocérnix y endocérnix los cuales fueron utilizados para medida eléctrica y citología convencional.

Todas las pacientes firmaron consentimiento informado antes de entrar al estudio y antes de ser realizada cualquier prueba. Este consentimiento informado se obtuvo siguiendo el procedimiento aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander (ANEXO A).

Las muestras tomadas para medidas eléctricas fueron diluidas en PBS (1 mL por muestra) y se les realizó medida de impedancia eléctrica aplicando $40 \mu A$ de corriente sinusoidal en el rango de frecuencias de 1 Hz a 1 MHz. Los datos obtenidos fueron almacenados con un código único para cada tejido. Tras la medida eléctrica, las muestras se transportaron refrigeradas al laboratorio para conteo celular.

En el laboratorio, se realizó conteo celular por medio de visualización microscópica utilizando cámara de Neubauer. Con el fin de evaluar si la cantidad de células afectaba la medida, las muestras de exocérnix fueron diluidas para llevar todas las muestras tomadas, tanto de exocérnix como de endocérnix, a una concentración celular similar; la impedancia eléctrica se midió en las muestras diluidas.

La segunda muestra de exo y endocérvix de cada paciente, se destinó para citología, la cual fue tomada y fijada según las normas de la OMS⁴⁸, se envió al departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander para su lectura.

3.5 ANÁLISIS DE DATOS

Los espectros de impedancia eléctrica obtenidos fueron ajustados a un modelo de Cole-Cole de múltiples dispersiones utilizando el algoritmo propuesto por Miranda, Jaimes, & Bastidas,^{49, 50}, de donde se extrajeron los parámetros de Cole-Cole de las muestras de exocérvix, endocérvix y exocérvix diluido.

Los parámetros obtenidos fueron sometidos a un análisis estadístico realizado en dos etapas con el apoyo de un experto en estadística, profesor Dr. Gabriel Yañez: primero se realizaron test de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y segundo se realizó un análisis de varianza ANOVA a los datos cuya distribución estadística es normal.

⁴⁸ World Health Organization, Reproductive Health and Research, World Health Organization, & Chronic Diseases and Health Promotion. *Control integral del cáncer cervicouterino guía de prácticas esenciales*. Ginebra: OMS 2007; 81-125

⁴⁹ MIRANDA, D. A., JAIMES, S. A., & BASTIDAS, J. M. Assessment of carbon steel microbiologically induced corrosion by electrical impedance spectroscopy. *J. Solid State Electrochem.* 2014; 18(2): 389-398

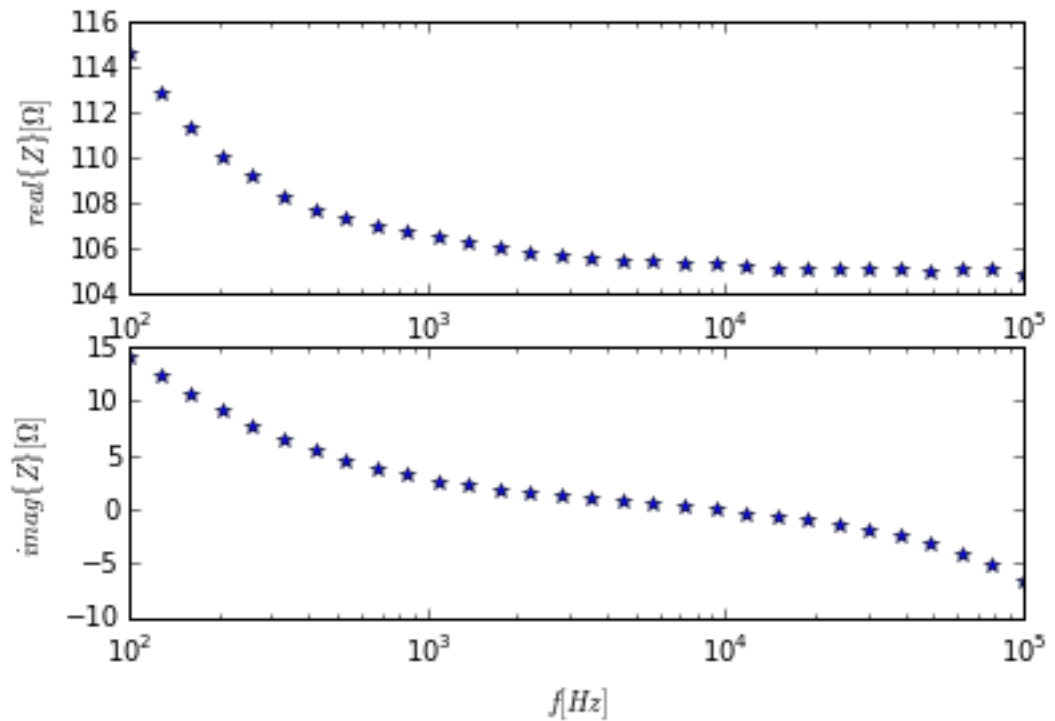
⁵⁰ MIRANDA, D. A., & RIVERA, S. A. L. Determination of Cole–Cole parameters using only the real part of electrical impedivity measurements. *Physiol Meas* 2008; 29(5), 669-683

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 IMPLEMENTACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LA SONDA DE MEDICIÓN

Se implementó y caracterizó la sonda de medición, como se describe en los métodos y materiales. En la figura 3 se muestra el espectro de impedancia eléctrica de solución salina medido con la celda implementada.

Figura 3. Espectro de impedancia eléctrica de solución salina 0.02 molar.



En la figura 3 se observa que las propiedades eléctricas de la solución salina presentan un comportamiento que varía poco en el rango de frecuencias. Los valores de la parte real de la impedancia $\text{real}\{Z\}$ se encuentran entre 104Ω y 114Ω , lo cual representa una muy pequeña variación, en concordancia con lo esperado. De forma similar, la parte imaginaria de la impedancia $\text{imag}\{Z\}$ se comporta de la forma esperada.

4.2 PARAMETRIZACIÓN DE LAS MEDIDAS EXPERIMENTALES

Los espectros de impedancia medidos fueron ajustados al modelo de Cole-Cole con múltiples dispersiones, según la ecuación:

$$Z = Q_{\infty} + \sum_{\lambda=1}^N \frac{\Delta Q_{\lambda}}{1 + (j\omega\tau_{\lambda})^{1-\alpha_{\lambda}}}$$

Donde, Q_{∞} es la impedancia a alta frecuencia, ΔQ es la diferencia entre la impedancia a baja y alta frecuencia $Q_0 - Q_{\infty}$, $j^2 = -1$, es el número imaginario, ω es la frecuencia angular, τ es la constante media de tiempo, y $0 \leq \alpha \leq 1$ es un parámetro adimensional asociado a la heterogeneidad del medio.

En esta ecuación se observa que la impedancia está determinada por los siguientes parámetros: las medidas obtenidas a altas y bajas frecuencias, el tiempo de relajación (que es el tiempo en que el medio vuelve a su estado natural después de ser excitado), y la heterogeneidad del medio.

La figura 4 presenta el espectro de impedancia eléctrica de una paciente con citología normal (Paciente A) y su ajuste al modelo de Cole-Cole. Los parámetros correspondientes están consignados en la tabla 1.

El ajuste se realizó por medio de un algoritmo de Cole-Cole con múltiples dispersiones descrito en Miranda, Jaimes, & Bastidas,⁵¹ y fue desarrollado en Python.

Figura 4. A la izquierda espectro de impedancia eléctrica en tejido exocervical inicial, a la derecha espectro en tejido endocervical inicial de la paciente A.

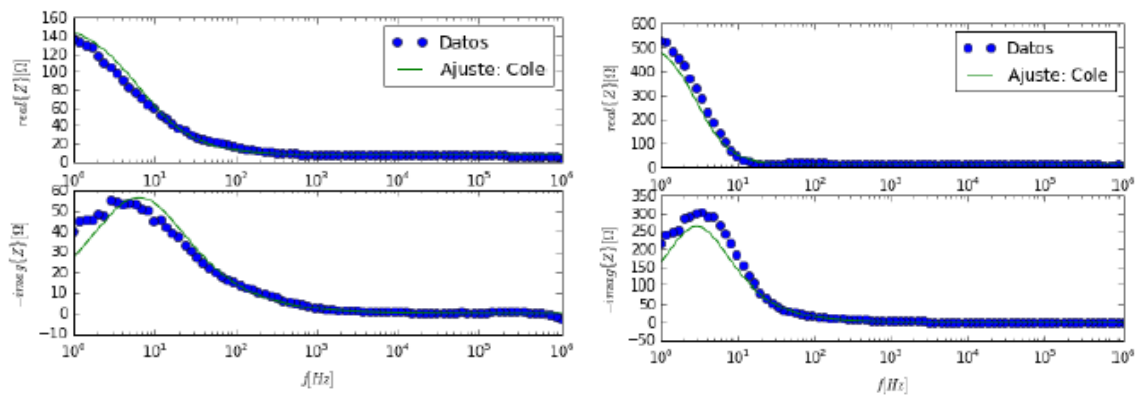


Tabla 1. Parámetros de Cole-Cole del espectro para la paciente A

Parámetros	τ [s]	α	Q_{∞} [Ω]	Q_0 [Ω]	ΔQ [Ω]
Endocervix	0,054	0,00	8,37	532	524
Exocervix	0,024	0,19	6,862	159	152

⁵¹ MIRANDA, D. A., JAIMES, S. A., & BASTIDAS, J. M. Assessment of carbon steel microbiologically induced corrosion by electrical impedance spectroscopy. *J. Solid State Electrochem.* 2014; 18(2): 389-398

4.3 ESTUDIO DE NORMALIDAD ESTADÍSTICA DE LOS DATOS

Se realizó análisis estadístico de los parámetros obtenidos del modelo de Cole Cole de los datos experimentales de 27 pacientes: se tomaron los datos de impedancia de células exo y endocervicales con reporte citológico normal y cuyos parámetros se pudieron obtener con el modelo de Cole-Cole. Posteriormente se aplicaron test estadísticos (Skewness/Kurtosis, Shapiro-Wilk y Shapiro-Francia). Ningún test niega la normalidad de las variables ($p \geq 0.33$).

En la tabla 2 se muestra los valores de uno de los parámetros medidos y analizados (Q_i), en tejido endo y exocervical. En la primera y segunda columna se muestran los rangos de los valores del parámetro Q_i . Se evaluó la frecuencia de los valores en cada rango con la cual se realizaron histogramas con el fin de observar si la distribución de los datos tenía una representación normal, es decir, una distribución gaussiana. (Figura 5 y 6).

Los valores de los test estadísticos aplicados se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Clasificación de los rangos de los datos de Q_i (Ohm) de las pacientes incluidas en el análisis estadístico (datos de medidas de exocérvix y endocérvix). Los histogramas correspondientes a estos datos se observan en las figuras 5 y 6.

Rango Q_i _inf	Rango Q_i _sup	Rango	Frecuencia
0,00	1,00	0-1	17,00
1,00	3,00	1-3	2,00
3,00	5,00	3-5	13,00
5,00	7,00	5-7	15,00
7,00	9,00	7-9	9,00
9,00	11,00	9-11	4,00
11,00	13,00	11-13	2,00

Rango Qi_inf	Rango Qi_sup	Rango	Frecuencia
13,00	15,00	13-15	0,00
15,00	17,00	15-17	0,00
17,00	19,00	17-19	0,00
19,00	21,00	19-21	0,00
21,00	32,00	21-32	1,00
32,00	82,00	32-82	1,00
82,00	132,00	82-132	4,00
132,00	182,00	132-182	3,00
182,00	232,00	182-232	7,00
232,00	282,00	232-282	2,00
282,00	332,00	282-332	0,00
332,00	382,00	332-382	1,00

Las figuras 5 y 6 muestran la distribución de la frecuencia de los valores de Qi, La imagen acampanada representa una distribución normal de los datos.

Figura 5. La grafica representa una distribución de las frecuencias de los valores del parámetro Qi agrupados por rangos. Se observa que la tendencia de la distribución tiene un patrón normal.

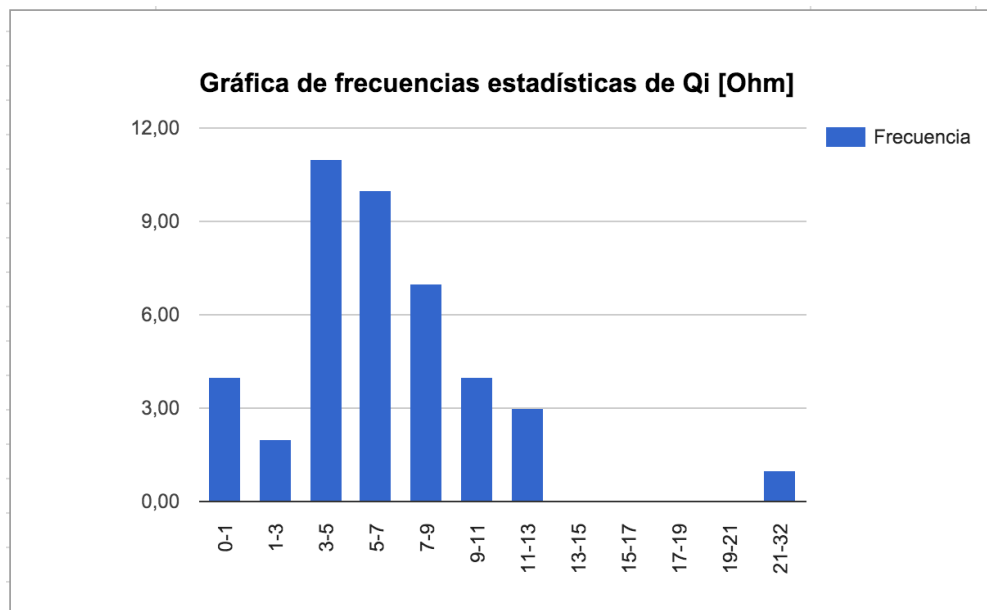


Figura 6. Distribución de las frecuencias de los valores del parámetro Qi agrupados por rangos. Gráfica con los datos con valores más altos de Qi mostrando tendencia normal.

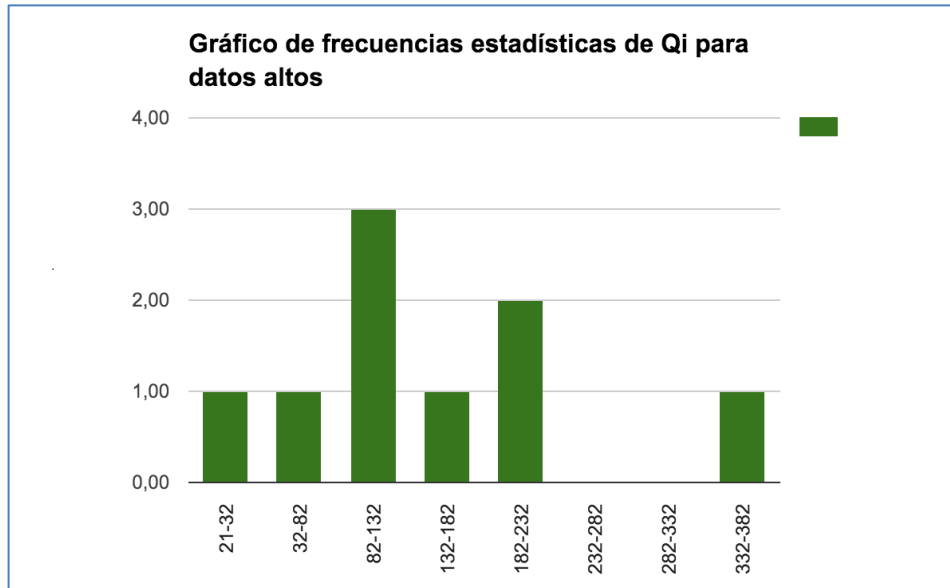


Tabla 3. Test estadísticos de Normalidad aplicados.

Variable	Prueba de Normalidad de Datos							
	Shapiro-Francia W'				Shapiro-Wilk			
	W'	V'	Z	Prob>Z	W	V	Z	Prob>Z
Exocérvix inicial	0.98	0.65	-0.79	0.78	0.97	0.89	-0.24	0.59
Exocérvix final	0.98	0.57	-0.99	0.84	0.96	0.83	-0.36	0.64
Endocérvix	0.97	0.83	-0.33	0.63	0.97	0.86	-0.32	0.62
Variable	Skewness/ Kurtosis Prueba de Normalidad							
	Pr (Skewnes)	Pr (Kurtosis)	Adj Chi2 (2)	Prob>Chi2				
Exocérvix inicial	0.65	0.18	2.20	0.33				
Exocérvix final	0.95	0.26	1.40	0.49				
Endocérvix	0.39	0.92	0.77	0.68				

4.4 ESTUDIO DE SIMILITUD ESTADÍSTICA (ANOVA)

La hipótesis nula planteada antes del análisis estadístico fue: “Los datos de los parámetros no tienen un comportamiento normal”. Los valores estadísticos sugieren que no hay razones para negar la normalidad de los datos.

Se realizó análisis ANOVA a 3 variables: exocérvix inicial, exocérvix final y endocérvix. El test no muestra resultados estadísticamente significativos (valor p: 0,05).

En conclusión, los valores de los parámetros Q_0 en endocérvix y exocérvix de mujeres sanas, tienen la misma distribución normal, lo cual indica que el tejido cervical puede ser representado por un valor numérico del parámetro Q_0 .

En la práctica clínica, que el tejido cervical normal pueda ser representado por un parámetro como el Q_0 , indica que las medidas eléctricas tomadas en tejido cervical pueden ser útiles como tamizaje ya que representan una forma alternativa de catalogar el tejido normal como sano, además del método convencional histopatológico, teniendo en cuenta que se requieren más estudios en este campo.

4.5 ANÁLISIS DE VIABILIDAD DEL USO DE LA METODOLOGÍA DESARROLLADA PARA ESTUDIO DE DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Basados en publicaciones previas, los parámetros de los espectros de impedancia eléctrica estudiados han mostrado ser diferentes en tejido normal y

neoplásico.^{52, 53}. La metodología desarrollada demuestra que es apropiada para medir impedancia eléctrica en células de cuello uterino en suspensión. El análisis estadístico de los datos sugiere que en mujeres sanas el parámetro Q_0 toma un valor similar, pudiendo correlacionar medidas eléctricas con ausencia de lesiones intraepiteliales.

Este estudio forma parte del trabajo de investigación presentado en el evento “II Latin American Conference on Bioimpedance” que se llevó a cabo en Uruguay en septiembre de 2015: Electrical Properties of Normal Cervical Human Cells in Suspension: The Relation between Normal Tissue and Electrical Impedance Spectrum. El trabajo fue expuesto ante jurados internacionales quienes dieron una apreciación positiva de la investigación y los resultados obtenidos. El proyecto a mediano plazo por parte del grupo de investigación es evaluar la metodología desarrollada en una población con mayor número de pacientes con el fin de realizar validación de prueba diagnóstica.

Para ser llevado a la práctica de ginecología clínica, se requieren más estudios en pacientes normales y con alteraciones epiteliales y la evaluación de si existe correlación con medidas eléctricas. Hasta ahora se puede afirmar que los datos obtenidos muestran características particulares en tejido sano por lo cual continuar con esta línea investigativa dilucidara las incógnitas de su aplicabilidad y ventajas.

⁵² BROWN, B. H., MILNES, P., ABDUL, S., & TIDY, J. A. Detection of cervical intraepithelial neoplasia using impedance spectroscopy: a prospective study. *BJOG* 2005;112(6): 802–806

⁵³ LOPAMUDRA, D., SOUMEN, D. and JYOTIRMOY, C. Electrical Bioimpedance Analysis: A New Method in Cervical Cancer Screening. *J Biomed Eng.* 2015, 5 pages

5. CONCLUSIONES

- Se realizó una investigación experimental inter y multidisciplinaria con participación de médicos, físicos, químicos e ingenieros para lograr desarrollar una metodología de medición de bioimpedancia eléctrica que sirve como base para estudiar una nueva técnica de tamizaje de cáncer de cuello uterino.
- Con el análisis estadístico del estudio piloto de nuestra investigación, concluimos que la metodología utilizada para medir impedancia eléctrica en células de cuello uterino en suspensión, permite obtener resultados que tienen un comportamiento normal y pueden ser relacionados con las características del tejido; en el caso particular, los resultados del parámetro Q_0 son similares en células cervicales de pacientes sanas.
- Como factor primordial, la sonda de medición utilizada es apropiada para la toma de medidas eléctricas de células cervicales en suspensión.
- Se requieren más estudios para comparar los resultados de medida de impedancia eléctrica de células cervicales en suspensión con diferentes grados de neoplasia evaluando si los datos son distintos según haya o no alteraciones en los tejidos. Con esta investigación se desarrolló una metodología que podrá ser evaluada, en un próximo estudio, para el tamizaje de cáncer de cuello uterino,

BLIBLIOGRAFÍA

BAKAY, OA., GOLOVKO TS. Use of elastography for cervical cancer diagnostics. *Exp. Oncol.* 2015.

BERGERON, C., BISHOOP, J., LEMARIE, A., CAS, F., AYIVI, J., HUYNH, B., BARRASSO, R. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol.* 2001.

BOGÓNEZ, P. Medidas De Bioimpedancia Para La Detección Del Estado De Los Órganos. Grup De Compatibilitat Electromagnètica. (GCEM). 2006.

BROWN, B. H., MILNES, P., ABDUL, S., & TIDY, J. A. Detection Of Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Impedance Spectroscopy: A Prospective Study. *BJOG* 2005.

BROWN, B. H., TIDY, J. A., BOSTON, K., BLACKETT, A. D., SMALLWOOD, R. H., & Sharp, F. Relation Between Tissue Structure And Imposed Electrical Current Flow In Cervical Neoplasia. *The Lancet* 2000.

CORZO, S., MIRANDA, D., GARCIA, E., ESTUPIÑAN, y. GONZALEZ, C. Citología De Cuello Uterino E Impeditividad Eléctrica En La Detección Temprana Del Cáncer Cervical. *Salud UIS* 2000.

GAB Sistemática Analítica. Cámara Thoma Y Neubauer Improved Para El Recuento De Levaduras (Tiraje). GAB Sistemática Analítica S.L. 2006.

GURUMURTHY, M., PEEVOR, R., & FIANDER, A. Human Papillomavirus Update (Including Vaccination). *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2013.

JAIMES, S., VALENCIA, J. Diseño De Un Medidor De Conductividad Eléctrica De Soluciones Salinas, Haciendo Uso De Una Celda De Conductancia Calculable, Para La Calibración De Una Sonda Tetrapolar Utilizada En La Medición De Impedancia Eléctrica En Tejido Humano. Trabajo De Grado Ingeniero Electrónico. Bucaramanga. Universidad Industrial De Santander. Facultad De Ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela De Ingeniería Eléctrica, Electrónica Y Telecomunicaciones. 2006.

LOPAMUDRA, D., SOUMEN, D. And JYOTIRMOY, C. Electrical Bioimpedance Analysis: A New Method In Cervical Cancer Screening. *J Biomed Eng.* 2015.

MARTÍNEZ, G. G., & TROCONIS, J. N. Historia Natural De La Infección Por El Virus Del Papiloma Humano: Una Actualización. *Invest Clin* 2014.

MIRANDA, D. A., & RIVERA, S. A. L. Determination Of Cole–Cole Parameters Using Only The Real Part Of Electrical Impedivity Measurements. *Physiol Meas* 2008.

MIRANDA, D. A., JAIMES, S. A., & BASTIDAS, J. M. Assessment Of Carbon Steel Microbiologically Induced Corrosion By Electrical Impedance Spectroscopy. *J. Solid State Electrochem.* 2014.

MIRANDA, D. Estudio Piloto De Detección Temprana De Cáncer De Cuello Uterino Basado En Espectroscopia De Impedancia Eléctrica. *Salud UIS* 2006.

MIRANDA, D., CORZO, S., GONZALEZ, C. Cervical Cancer Detection By Electrical Impedance In A Colombian Setting. XV International Conference On Electrical Bio-Impedance & XIV Conference On Electrical Impedance Tomography. *J. Phys: Conference Series* 2013.

MIRANDA, D., VARGAS, E., ZAMORA, C. Impeditividad Eléctrica En La Detección Temprana Del Cáncer Cervical. *Salud UIS* 2010.

MUÑOZ, N., & BRAVO, L. E. Epidemiology Of Cervical Cáncer In Colombia. *Colomb. Med.* 2012.

PANDEY, K., BHAGOLIWAL, A., & Jain, S. Optical Imaging: Future Tool In Detection Of Pre-Cancerous And Cancerous Lesions Of Cervix And Its Comparison To Colposcopy. *J Obstet Gynaecol India* 2015.

PICCOLI, A., NESCOLARDE, L. D., & ROSELL, J. Análisis Convencional Y Vectorial De Bioimpedancia En La Práctica Clínica. *Nefrol* 2002.

PLUMMER, M., PETO, J., FRANCESCHI, S., & ; On Behalf Of The International Collaboration Of Epidemiological Studies Of Cervical Cancer. Time Since First Sexual Intercourse And The Risk Of Cervical Cancer. *Int J Cancer* 2012.

POLI, U., GOWRISHANKAR, S. Visual Inspection With Acetic Acid (VIA) Screening Program: 7 Years Experience In Early Detection Of Cervical Cancer And Pre-Cancers In Rural South India. *Indian J Community Med* 2015.

RIVENBARK, A. G., & COLEMAN, W. B. Field Cancerization In Mammary Carcinogenesis — Implications For Prevention And Treatment Of Breast Cancer. *Exp. Mol. Pathol* 2012.

SASLOW, D., SOLOMON, D., LAWSON, H. W., KILLACKEY, M., KULASINGAM, S. L., CAIN, J Et Al. American Cancer Society, American Society For Colposcopy And Cervical Pathology, And American Society For Clinical Pathology Screening Guidelines For The Prevention And Early Detection Of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012.

SIEGEL, R., MA, J., ZOU, Z., & JEMAL, A. (2014). Cancer Statistics, 2014: Cancer Statistics, 2014.

SLAUGHTER, D., SOUTHWICK, J., & SMEJKAL, W. "Field Cancerization" In Oral Stratified Squamous Epithelium. Clinical Implications Of Multicentric Origin. *Cancer* 1953.

THEKKEK, N., RICHARDS-KORTUM, R. Optical Imaging For Cervical Cancer Detection: Solutions For A Continuing Global Problem. *Nat. Rev. Cancer* 2008.

TIDY, J., BROWN, B., HEALEY, T., DAAYANA, S., MARTIN, M., PRENDIVILLE, W., & KITCHENER, H. Accuracy Of Detection Of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Electrical Impedance Spectroscopy With Colposcopy. *BJOG*: 2013.

Universidad Autónoma De San Luis Potosí. Conteo Y Evaluación De La Viabilidad De Células Mononucleares. Informe De Laboratorio De Genómica Viral Y Humana. Facultad De Medicina. 2011.

WAGGONER, S. Cervical Cancer. *The Lancet* 2003.

WALKER, P., DEXEUS, S., PALO, G., BARRASSO, R., CAMPION, M., GIRARDI, F., JAKOB, C., ROY, M. International Terminology Of Colposcopy: An Updated Report From The International Federation For Cervical Pathology And Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003.

World Health Organization, Reproductive Health And Research, World Health Organization, & Chronic Diseases And Health Promotion. *Control Integral Del Cáncer Cervicouterino Guía De Prácticas Esenciales*. Ginebra: OMS 2007

ANEXOS

ANEXO A. Aval Comité de Ética



Código 7083

Bucaramanga,

Doctora

MARYEN MARCELA TORRES MEJÍA

Candidata a Especialización en Ginecología y Obstetricia

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Escuela de Medicina

Facultad de Salud

UIS Presente

Asunto: AVAL Comité de Ética proyecto: ***"Estudios de tecnologías para mejorar el tamizaje del cáncer de cuello uterino: primera parte"***

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada de 28 de febrero de 2018, según consta en el acta No. 06 de 2018, evaluó los ajustes realizados al proyecto del asunto y al respecto conceptúa

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI, el Comité acuerda por consenso **AVALAR** el documento en versión digital, y **APROBAR** el consentimiento informado.

Se recomienda aplicar según corresponda a la Investigación, la normatividad del Sistema de Gestión Integral de la Universidad, que está disponible en el enlace: <https://www.uis.edu.co/intranet/calidad/calidad.html>, especialmente lo relacionado con el Manual de Gestión Integrado. De otra parte, adoptar los mecanismos necesarios para mantener el anonimato, la privacidad y la confidencialidad de la información personal, según la Ley 1581 de 2012 y el Decreto 1877 de 2018, que regulan los asuntos de protección de datos personales. Además se sugiere la socialización de los resultados en la Institución

Código 7083

Se solicita que se remita al correo del comité, Información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:

- Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo Investigador.
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.
- Reporte de cualquier eventualidad que usted considere deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance, haciendo énfasis en los aspectos éticos y en los científico-técnicos que puedan afectar la debida ejecución de la Investigación. Este informe deba enviarse a la mitad del desarrollo de la Investigación.
- Informe final.

Le Informamos que el Comité programará acciones de seguimiento, las cuales le serán comunicadas en su debido momento.

Curso de Buenas Prácticas Clínicas:

Este curso es obligatorio para las Investigaciones con sujetos humanos. El curso de *Protección de los sujetos humanos de la Investigación* es ofrecido en forma virtual y de manera gratuita por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH por su sigla en), para lo cual se podrá acceder a la dirección <http://pphi.nihtraining.com/users/login.php>, registrarse y realizar dicho curso. La certificación se obtiene al finalizar la evaluación de todos los módulos, y su duración es de aproximadamente seis (6) horas. Dentro de seis meses se realizara el seguimiento a este proyecto y todo los Investigador debe tener el certificado

Le agradecemos dar respuesta a esta comunicación mediante una carta fechada en la que manifieste la aceptación a lo aquí enunciado.

Le deseamos muchos éxitos en el desarrollo del proyecto. Igualmente en nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la Investigación.

Código 7088

Atentamente,

FRANCISCO MARTÍNEZ PÉREZ

Presidenta (a)

Científica

CEINCI- UIS

DORA INÉS PARRA

Secretaria Técnico

CEINCI- UIS

Copia: Dra. Adriana Inés González Q., Directora del Trabajo de Investigación

Dr. David Alejandro Miranda; Codirector del Trabajo de Investigación y director principal proyecto *"Estudios de tecnologías para mejorar el tamizaje del cáncer de cuello uterino."*

Dr. Miguel Ángel Alarcón Núñez, Director Departamento de Ginecología y Obstetricia.

Archivo Comité de Ética- CEINCI-UIS.

Ornelis M