



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DETECCIÓN PRECOZ DE LESIONES INTRA-EPITELIALES DEL CUELLO UTERINO EN MUJERES DE CALDAS -COLOMBIA- MEDIANTE LA TÉCNICA DE ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA

Early detection of cervical intraepithelial lesions in women from Caldas, Colombia, by electrical impedance spectroscopy

*Germán Olarte-Echeverri, M.D.**, *William Aristizábal-Botero***,
*Paula Andrea Gallego-Sánchez, M.D.****, *Jerónimo Rojas-Díaz*****,
Beatriz Eugenia Botero, MSc⁺, *Gloria Fátima Osorio, M.D., MSc⁺⁺*

Recibido: octubre 5/06 - Revisado: febrero 8/07 - Aceptado: febrero 28/07

RESUMEN

Objetivo: evaluar la precisión diagnóstica de la espectroscopia de impedancia eléctrica para la detección de lesiones intraepiteliales del cuello uterino.

Metodología: estudio de validez diagnóstica ensamblado sobre un estudio de corte transversal. Se evaluaron 285 pacientes de las cuales se seleccionaron 118 no menopáusicas que presentaron citología anormal, sin biopsias o tratamientos pre-

vios del cuello uterino. Fueron obtenidas curvas de magnitud de resistividad (Ω -m) contra frecuencia (kHz) las cuales permiten diferenciar tipos de tejidos y grados de lesión y las curvas de operación característica del receptor (COR).

Resultados: de los parámetros obtenidos se encontró que la resistividad del líquido extracelular R es la que mejor discrimina entre epitelios escamosos sanos y aquellos afectados por lesiones tipo NIC 1 y NIC 2 - 3. El valor promedio de R para tejido escamoso sano fue de 24,31 Ω -m, desviación estándar 11,26, coeficiente de variación 46,3%; para tejidos con lesiones tipo NIC 1 el valor promedio fue de 9,76 Ω -m, desviación estándar 6,52, coeficiente de variación 66,8%; y para tejidos con lesiones tipo NIC 2 - 3, el valor promedio fue 6,12 Ω -m, desviación estándar 4,32, coeficiente de variación 70,6%. También fueron obtenidas curvas de magnitud de resistividad (Ω -m) contra frecuencia (kHz), las cuales permiten diferenciar tipos de tejidos y grados de lesión. La precisión de esta técnica diagnóstica fue medida utilizando curvas de operación característica

* Médico Ginecólogo - oncólogo. Universidad de Caldas. Programa cáncer de cuello uterino y cáncer de mama - Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Carrera 22 # 70-60. Teléfono: 886 85 11. Correo electrónico: golarte72@hotmail.com.

** Ingeniero electricista, candidato a Ph. D. en Bioingeniería. Universidad de Caldas. Laboratorio de instrumentación biofísica -Departamento de Física - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Caldas.

*** Médica y cirujana. Universidad de Caldas. Programa cáncer de cuello uterino y cáncer de mama - Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.

**** Ingeniero electrónico. Universidad de Caldas. Laboratorio de instrumentación biofísica - Departamento de Física - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Caldas.

+ Enfermera superior. MSc en Salud Pública. Universidad de Caldas. Programa cáncer de cuello uterino y cáncer de mama - Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.

++ Médica y cirujana especialista en patología humana. MSc en Educación. Programa Universidad de Caldas. Programa cáncer de cuello uterino y cáncer de mama - Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.

del receptor (COR) con las cuales se diferencia el tejido escamoso normal y NIC 1 con sensibilidad del 79,3% y especificidad del 79,1%. Entre epitelio escamoso normal y NIC 2 - 3 con sensibilidad del 88,4% y especificidad del 87,1%. Entre NIC 1 y NIC 2 - 3 con sensibilidad y especificidad de 63,8 y 63,6% respectivamente.

Palabras clave: espectroscopia de impedancia, lesiones cervicales intraepiteliales.

SUMMARY

Objective: testing electrical impedance spectroscopy's diagnostic precision in detecting cervical intraepithelial lesions.

Methodology: this was a diagnostic validity test using a cross-sectional study. 285 patients were evaluated; 118 from this group were selected who were non-menopausal and had abnormal cytology, without biopsies or previous treatment of the cervix. Curves were obtained of resistance magnitude (Ω -m) of frequency (kHz). This led to differentiating tissue types and the degrees of lesion.

Results: it was found from the so obtained parameters that extracellular liquid R resistance was the best discriminator of healthy squamous epithelium and tissue affected by CIN-1 and CIN-2/3 type lesions. Average R value for healthy squamous tissue was 24.31 Ω -m (11.26 standard deviation, 46.3% variation coefficient), 9.76 Ω -m average value for tissue having CIN-1 lesions (6.52 standard deviation, 66.8% variation coefficient) and 6.12 Ω -m average value for tissues having CIN-2/3 lesions (4.32 standard deviation, 70.6% variation coefficient). This diagnostic technique's precision was measured by receiver-operating characteristic (ROC) curves, differentiating normal squamous tissues from CIN-1 (79.3% sensitivity and 79.1% specificity). Sensitivity was 88.4% and specificity 87.1% between normal squamous tissues and CIN-2/3 and 63.8% sensitivity and 63.6% specificity between CIN-1 and CIN-2 and -3.

Keywords: impedance spectroscopy, cervical intraepithelial lesion.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el tercer tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial, con una frecuencia de 9,8% y el segundo más frecuente en países en desarrollo con una frecuencia relativa de 15%.^{1,2} En América Latina se han reportado las tasas más altas para esta enfermedad.³ En los datos reportados para Colombia entre 1995 y 1999, el cáncer de cuello uterino tuvo tasas de incidencia y mortalidad por 100.000 mujeres de 36,8 y 18,4 respectivamente. En el departamento de Caldas la tasa de incidencia por 100.000 mujeres fue de 49,3 y la de mortalidad 23.⁴ Para el año 2003 la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en la ciudad de Manizales (capital del departamento de Caldas) fue respectivamente de 10,6 y 13 por 100.000 mujeres,⁵ lo que muestra que esta patología constituye un problema de salud pública en la región.

En los últimos 50 años, la citología ha sido utilizada en Colombia como método de tamización para la detección precoz de lesiones precancerosas y del cáncer de cuello uterino, pero su baja cobertura y sensibilidad variable, ha hecho que esta técnica no haya contribuido de manera efectiva a disminuir las tasas de incidencia y mortalidad por esta causa. En diferentes estudios se ha reportado para la citología una sensibilidad que varía entre 30 y 87% y una especificidad entre 86 y 100%.⁶ Por lo tanto algunos autores han sugerido el uso de otras técnicas diagnósticas para la tamización de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, entre las cuales está la espectroscopia de impedancia eléctrica, que se ha venido desarrollando en las últimas décadas y se utiliza en la caracterización fisiológica y estructural de los tejidos.⁷

Algunos grupos de investigación europeos vienen implementando la espectroscopia de impedancia en estudios clínicos para la detección de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y para hallar la relación entre la estructura de los tejidos y corrientes eléctricas aplicadas cuando se presentan neoplasias cervicales.^{8,9} Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medidas hechas

sobre epitelios escamosos normales y lesiones tipo NIC 1 y NIC 2 - 3. Se han reportado áreas bajo la curva COR para los diferentes métodos diagnósticos: citología (0,76), colposcopia (0,84) y espectroscopia de fluorescencia (0,75).⁷

Este estudio tuvo como objetivo comparar la sensibilidad y especificidad de la espectroscopia de impedancia eléctrica frente a la citología cérvico-uterina tradicionalmente utilizada como técnica de tamización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de validez diagnóstica, ensamblado sobre un estudio de corte transversal. El estudio fue aprobado por el comité de ética médica de la Facultad de Ciencias para la Salud de la Universidad de Caldas. Las pacientes sin seguridad social fueron evaluadas previo consentimiento informado en la Unidad Central y otras unidades de la Red de Patología Cervical y Colposcopia del Departamento de Caldas, donde existe el talento humano capacitado y la infraestructura tecnológica adecuada para el manejo de la patología cervical.

Se realizó la medición de los tejidos en 285 pacientes entre los años 2004-2006; de este grupo, se seleccionó una muestra por conveniencia de 118 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: citología de ingreso anormal con lesiones de bajo y alto grado, y no menopáusicas. Se excluyeron pacientes que tenían biopsias o tratamientos previos del cuello uterino y aquellas en las que se presentaron dificultades en la medición eléctrica de los tejidos.

Procedimiento: para la toma de la resistividad de los tejidos se utilizó un espectroscopio de impedancia tisular (*Electrical impedance spectroscopy MK 3.5 single channel system*) diseñado y construido por el Departamento de Física Médica e Ingeniería Clínica de la Universidad de Sheffield, Inglaterra. Este equipo aplica una corriente de 20 μA 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 que contiene 4 electrodos de oro de 1 mm

de diámetro (2 de corriente y 2 de voltaje) y permite obtener el espectro de impedancia compleja. La sonda es calibrada mediante una solución salina de conductividad conocida y resistividad 10 $\Omega\text{-m}$ 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 anormal (tomada antes de las mediciones de espectroscopia de impedancia y colposcopia) se les practicó inicialmente al menos 8 mediciones de resistividad tisular, 4 en el tejido escamoso y 4 en el columnar; así: 12, 3, 6 y 9 en el sentido de las manecillas del reloj, sin conocer el estado de los tejidos, según el protocolo propuesto por Brown et al.⁷ Seguidamente, mediante colposcopia se identificaron las áreas patológicas y sanas del epitelio del cuello uterino y se procedió a tomar biopsia dirigida del área más patológica de la lesión. En aquellas pacientes que no presentaban alteración colposcópica se tomó la muestra de uno de los sitios donde se midió la resistividad del tejido. El estudio histológico fue la prueba de referencia o patrón de comparación en el estudio.

De acuerdo con el resultado histológico se separaron los grupos en: epitelio escamoso normal clasificado como 0, tejidos con virus del papiloma humano (VPH) y/o NIC 1 se clasificaron como 1 y tejidos con NIC 2 - 3 se clasificaron como 2.

Para el análisis estadístico, se consideraron solo las lecturas hechas sobre el epitelio escamoso, dado que la mayoría de las neoplasias se originan en este epitelio.³ A las diferentes variables estudiadas se les efectuaron pruebas de normalidad utilizando el estadístico W de Shapiro-Wilks y las diferencias entre pares de grupos se estudiaron comparando sus medianas con la prueba no paramétrica U de Mann - Whitney.

Cada uno de los espectros de impedancia fue registrado en un computador portátil y mediante el *software* Matlab[®], se ajustó por el método de mínimos cuadrados a una ecuación de Cole-Cole¹⁰ de la forma:

$$Z = R_{\infty} + \frac{(R_0 - R_{\infty})}{1 + \left(j \frac{f}{f_c} \right)^{1-\alpha}}$$

Donde los parámetros R_0 , R_{∞} y f_c representan la impedancia a muy baja y muy alta frecuencia respectivamente y f_c es la frecuencia característica (frecuencia a la que se presenta la mayor reactancia capacitiva). El parámetro α en la ecuación de Cole-Cole toma valores en el intervalo 0 a 1 y es una medida de la anisotropía del tejido. En este estudio se consideró $\alpha = 0$ al suponer que la región afectada por el campo de corriente es aproximadamente isotrópica, además, se ha encontrado que este valor mejora la precisión en la estimación de f_c . Considerando el modelo circuital de Debye, los parámetros anteriores están relacionados con la resistencia de los líquidos extracelular (R), intracelular (S) y la capacitancia de la doble capa de lípidos de la membrana celular (C) mediante las ecuaciones:

$$R = R_0$$

$$S = \frac{R_0 R_{\infty}}{R_0 - R_{\infty}}$$

$$f_c = \frac{R_0 - R_{\infty}}{2\pi \cdot C \cdot R_0^2}$$

Para evaluar la precisión diagnóstica de la espectroscopia de impedancia eléctrica, se utilizaron las curvas de operación característica del receptor (COR). En el eje de ordenadas se mide la sensibilidad en un rango de 0 a 1 (fracción de verdaderos positivos) y en el eje de abscisas, 1 menos la especificidad

en un rango de 0 a 1 (fracción de falsos positivos). Las curvas COR indican la separación entre grupos hecha por una prueba diagnóstica. Una recta a 45° que pasa por el origen indica que la prueba no hace ninguna discriminación. A medida que las curvas se desplazan hacia arriba y hacia la izquierda es mayor la discriminación entre dos grupos, si la curva pasa por el extremo superior izquierdo la discriminación es perfecta. El área bajo las curvas es el mejor indicador global de la precisión de una prueba diagnóstica y expresa el desempeño de esta mediante un número. Un área de 0,5 indica que no hay diferencia en la distribución de los valores de la prueba entre los dos grupos, mientras que un área de 1 es una discriminación perfecta, un área de 0,8 significa que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de enfermos tiene un valor de la prueba mayor que uno seleccionado aleatoriamente del grupo de sanos en el 80% de las veces.¹¹ Como guía en la elección de un punto de corte se construyeron en un mismo gráfico las curvas de sensibilidad y especificidad contra resistividad eléctrica de los tejidos (Ω -m), y se toma como referencia el punto de intersección de ambas curvas.

RESULTADOS

Se estudiaron 118 pacientes de quienes se obtuvieron 472 espectros de impedancia eléctrica de tejido escamoso, de los cuales 81 fueron removidos por artefactos en la lectura. En total para el estudio se tuvieron en cuenta 391 curvas: 201 de tejido escamoso normal, 121 de NIC 1 y 69 de NIC 2 - 3. Los valores estadísticos de las variables analizadas en este estudio se presentan en la **tabla 1**.

La resistividad del líquido extracelular (R) disminuyó significativamente de acuerdo con el tipo y grado de lesión.

Las distribuciones de frecuencia de los valores de R , S y f_c en cada uno de los grupos no se ajustaron a distribuciones normales. Las diferencias entre los grupos se estudiaron con pruebas no paramétricas W de Mann-Whitney, que mostraron diferencias

Tabla 1. Valores estadísticos de las variables R, S y C y fc para los tejidos escamoso normal, NIC 1 y NIC 2 - 3.

		Mediana y rango					Medias		
		Mínimo	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	Media	SD	SE
Epitelio escamoso normal (n=201)	R (Ω -m)	1,81	16,37	23,57*	32,22	48,58	24,31	11,26	0,79
	S (Ω -m)	0,14	1,66	1,95*	2,27	21,07	2,17	1,68	0,11
	C (μ F/m)	0,01	0,55	0,99	1,62	26,9	1,6	2,6	0,18
	Fc (kHz)	1,56	3,33	4,87	8,37	15,78	6,25	3,62	0,28
NIC 1 (n=121)	R (Ω -m)	1,29	4,09	8,51*	13,94	28,02	9,76	6,52	0,59
	S (Ω -m)	0,25	1,74	2,16*	2,68	21,56	2,53	2,07	0,19
	C (μ F/m)	0,01	0,59	1,25	2,35	8,88	1,79	1,83	0,17
	Fc (kHz)	2,11	4,5	7,48	13,36	23,81	8,98	5,77	0,63
NIC 2 - 3 (n=69)	R (Ω -m)	1,47	2,57	4,08*	9,81	14,87	6,12	4,32	0,52
	S (Ω -m)	0,06	1,55	1,99	2,8	6,72	2,39	1,47	0,18
	C (μ F/m)	0,04	0,43	1,27	4,39	48,8	5,11	9,87	1,19
	Fc (kHz)	2,06	5,89	14,05	30,55	62,16	19,61	17,25	2,15

(*) Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

estadísticamente significativas entre las medianas de R en los diferentes grupos ($p < 0,001$), es decir, se pueden separar satisfactoriamente el epitelio normal de los alterados. Para S no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los grupos normal y NIC 2 - 3 ($p = 0,49$) y entre NIC 1 y NIC 2 - 3 ($p = 0,36$). Entre los grupos normal y NIC 1 se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sus medianas ($p < 0,01$). Para la capacitancia de membrana (C) no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de cada uno de los grupos, los *p value*, estuvieron entre 0,1 y 0,45.

Las curvas de resistividad promedio en magnitud (Ω -m) se presentan en la **figura 1**, donde se observan las diferencias del espectro en frecuencia para cada una de las patologías NIC 1, NIC 2 - 3 y se comparan con las de los tejidos escamosos sanos.

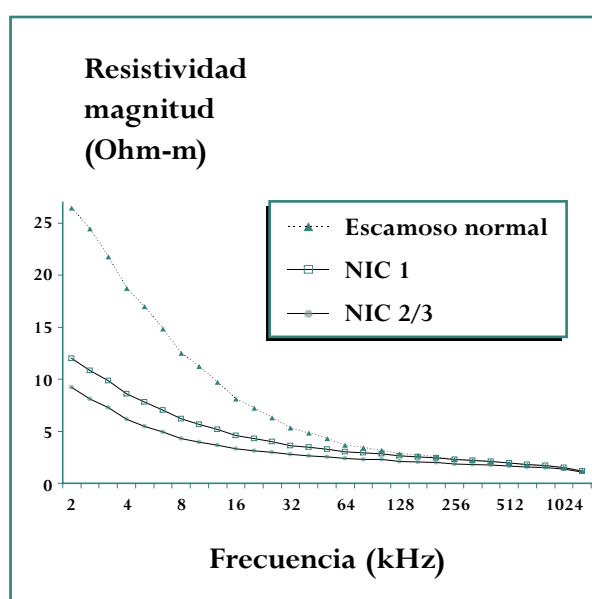


Figura 1. Comparación entre las curvas de resistividad (Ω -m) en función de la frecuencia (KHz) de epitelios escamosos normales, NIC 1, NIC 2 - 3.

El punto de corte elegido para discriminar entre epitelio escamoso normal y NIC 2 – 3 fue de 13,1 Ω -m, ya que este maximiza la sensibilidad y la especificidad, **figura 2**. La **tabla 2** presenta el desempeño operativo de la variable R obtenido por espectroscopia de impedancia eléctrica, para comparar tejido escamoso normal y lesión intraepitelial cervical de alto grado con un valor de 13,1 Ω -m, utilizando la histología como patrón de comparación. Entre epitelio escamoso normal y NIC 2 - 3 la sensibilidad es del 88,4% y la especificidad del 87,06%. Así mismo, en la comparación de tejido escamoso normal y NIC 1 resultó un corte en 15 Ω -m con una sensibilidad del 79,3% y una especificidad del 79,1% y entre NIC 1 y NIC 2 - 3 el corte está en 5,8 Ω -m con sensibilidad y especificidad de 63,8 y 63,6% respectivamente.

La **tabla 3** presenta el desempeño de la citología en la discriminación del epitelio escamoso normal y lesiones NIC 2 – 3. En este estudio la sensibilidad de esta prueba fue del 39,6% y la especificidad fue del 82,9%.

La **tabla 4** presenta el área bajo la curva COR, el error estándar, la significancia asintótica y el intervalo de confianza asintótico al 95%. Todas las comparaciones entre los grupos evaluados tienen un área altamente significativa diferente de 0,5 ($p < 0,0001$) y ninguno de los intervalos de confianza contiene al 0,5.

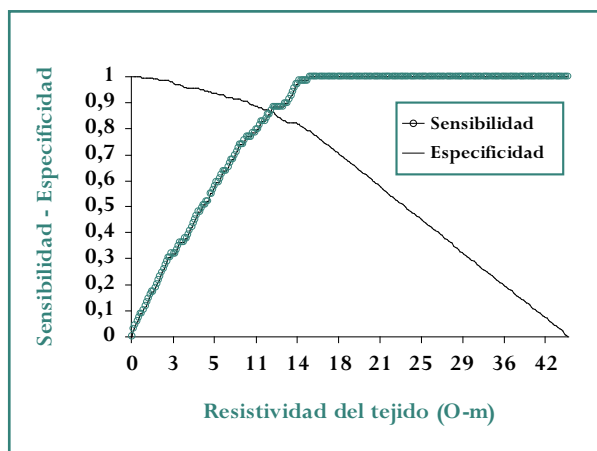


Figura 2. Curvas de sensibilidad y especificidad para la discriminación entre epitelio escamoso normal y NIC 2 - 3.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la espectroscopia de impedancia eléctrica. El punto de corte para discriminar entre epitelios escamosos normales y lesiones tipo NIC 1 es 15 Ω -m, entre epitelios escamosos normales y lesiones tipo NIC 2 - 3 es 13,1 Ω -m y entre lesiones tipo NIC 1 y lesiones tipo NIC 2 – 3 es 5,8 Ω -m.

NIC 1 - Normal		Histología		
		+	-	
Espectroscopia de impedancia eléctrica (Corte 15 Ω -m)	+	96	42	138
	-	25	159	184
		121	201	322
NIC 2 - 3 - Normal		Histología		
		+	-	
Espectroscopia de impedancia eléctrica (Corte 13,1 Ω -m)	+	61	26	87
	-	8	175	183
		69	201	270
NIC 2 - 3 – NIC 1		Histología		
		+	-	
Espectroscopia de impedancia eléctrica (Corte 5,8 Ω -m)	+	44	44	88
	-	25	77	102
		69	121	190

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de la citología para discriminar entre epitelios escamosos normales y lesiones tipo NIC 2 – 3.

		Histología		
		+	-	
Citología	+	19	12	31
	-	29	58	87
		48	70	118

Tabla 4. Comparación entre los grupos 0: epitelio escamoso normal, 1: epitelio afectado por un NIC 1 y 2: epitelio afectado por un NIC 2 - 3.

Grupos	Área bajo la curva	Error estándar	Significancia asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Normal-NIC 1	0,862	0,020	0,000	0,822	0,902
Normal-NIC 2 - 3	0,935	0,014	0,000	0,907	0,962
NIC 1-NIC 2 - 3	0,674	0,040	0,000	0,596	0,751

DISCUSIÓN

En este estudio, al comparar tejidos escamosos normales y tejidos con patología tipo NIC 1, se encontró que el parámetro R disminuye un 59,8%; entre tejidos normales y tejidos con patologías NIC 2 - 3, esta disminución es de 74,8% y entre NIC 1 y NIC 2 - 3 de 37,29%. Resultados que concuerdan con 71,8, 79,7 y 28,8%, obtenidos por Brown et al. para cada uno de los casos mencionados arriba. Lo anterior muestra que el parámetro R es el que mejor discrimina tejidos normales de tejidos con lesión y permite establecer el grado de alteración de los tejidos.

El parámetro S permitió clasificar y reconocer diferencias entre cada uno de los grupos, ya que el equipo utilizado sobreestima la resistividad de los tejidos a bajas frecuencias (< 8 kHz) y las subestima a frecuencias altas (> 1 MHz), donde todas las lecturas convergen de forma asintótica. De la misma manera, la capacitancia de membrana C no resultó buen indicador para diferenciar los grupos, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio de este parámetro para los grupos en los que fue dividida la población bajo estudio.

El análisis de las curvas COR mostró que el área bajo estas se incrementa con el grado de lesión. Estos valores indican que la técnica de espectroscopia de impedancia eléctrica tiene mejor desempeño al

comparar tejidos escamosos normales y aquellos con lesiones de alto grado, que al hacerlo con el tejido normal y la lesión de bajo grado o entre lesión de alto y bajo grado.

Los valores de referencia tomados de las curvas COR permiten discriminar los diferentes grupos analizados, mostrando que esta técnica diagnóstica es más sensible y por lo menos igual de específica que la citología, la cual ha sido utilizada como método de tamización para la detección precoz de las lesiones intraepiteliales y del cáncer invasivo temprano.

CONCLUSIONES

La técnica de espectroscopia de impedancia eléctrica surge como una alternativa para el diagnóstico temprano de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino. Esta técnica es una herramienta promisoriosa en los programas de tamización del cuello uterino por la facilidad de aplicación, bajo costo, poca invasividad, diagnóstico inmediato para ser informado al paciente y puede ser utilizada en cualquier contexto del país, lo que permitirá alcanzar mayores coberturas.

Estos hallazgos sugieren, para un estudio posterior, la combinación de la técnica de espectroscopia de impedancia eléctrica y la colposcopia, denominada por nuestro grupo de investigación bioelectrocolposcopia, como una metodología sensible en el

análisis de los cambios del epitelio escamoso que es donde se produce el mayor porcentaje de los cánceres de cuello uterino. Es necesaria más investigación para desarrollar la aplicación de esta técnica en la población Colombiana.

AGRADECIMIENTOS

El Grupo de Cáncer de Cuello Uterino y Cáncer de Mama agradece a Colciencias (proyecto código: 1127-04-11984) y a la vicerrectoría de investigaciones y posgrados de la Universidad de Caldas el apoyo brindado para la ejecución de este proyecto de investigación.

REFERENCIAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). *Cancer incidence in five continents*. Vol. V3, IARC Scientific Publications N° 155. Lyon: IARC; 2003.
3. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Borras J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: 2. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000;86:429-35.
4. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 1995-1999. Instituto Nacional de Cancerología, International Agency for Research on Cancer, Ministerio de la Protección Social; 2005.
5. López G, Arango G, Marin A, Vanegas ML, Agudelo LM, Escobar AM, et al. Registro Poblacional de Manizales-Caldas. Año 2003. Gobernación de Caldas, Alcaldía de Manizales, Universidad de Caldas, Instituto Nacional de Cancerología; 2005.
6. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
7. Brown BH, Tidy JA, Boston K, Blackett AD, Smallwood RH, Sharp F. Relation between tissue structure and imposed electrical current flow in cervical neoplasia. *Lancet* 2000;355:892-5.
8. Jones DM, Smallwood RH, Hose DR, Brown BH, Walker DC. Modelling of epithelial tissue impedance measured using three different designs of probe. *Physiol Meas* 2003;24:605-23.
9. Abdul S, Brown BH, Milnes P, Tidy JA. A clinical study of the use of impedance spectroscopy in the detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Gynecol Oncol* 2005;99(3 suppl 1):S64-6.
10. Cole KS, Cole RH. Dispersion and absorption in dielectrics. I. Alternating current characteristics. *J Chem Phys* 1941;9:341-51.
11. Dominguez E, González R. Análisis de las curvas Receiver-Operating characteristic: un método útil para evaluar procedimientos diagnósticos. *Rev Cubana Endocrinol* 2002;13:169-76.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.