



Principios básicos y uso en medicina de la espectroscopia de impedancia

Basic principles and use in medicine of impedance spectroscopy

José Luis García Bello^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8238-8402>

Taira Teresa Batista Luna¹ <https://orcid.org/0000-0001-9770-8061>

Néstor Juan Rodríguez de la Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-8136-2710>

¹Universidad Autónoma de Santo Domingo. Santo Domingo, República Dominicana.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jgarcia44@uasd.edu.do

RESUMEN

Introducción: La impedancia de los tejidos biológicos o bioimpedancia es la relación entre la diferencia de potencial de 2 puntos en el tejido evaluado. Esta medida, depende de los componentes de tipo resistivo (resistencia al flujo iónico), capacitivo e inductivo (permitividad de la membrana). Los tejidos no presentan un comportamiento puramente resistivo, por lo cual su impedancia depende de la frecuencia y su caracterización, por lo tanto, necesita del uso de corrientes a diferentes frecuencias. Esta forma de medición se denomina espectroscopia de impedancia eléctrica. Se realizó una revisión bibliográfica, en los últimos 5 años, en las bases de datos PubMed, Medline, Scielo, LILACS, EBSCO y Excerpta Medica.

Objetivo: Describir los principios básicos de la espectroscopia de impedancia y profundizar en sus aplicaciones médicas.

Desarrollo: Se encontraron aplicaciones de la espectroscopia de impedancia para el diagnóstico en: 1) oncología, 2) vías digestivas, 3) enfermedades pulmonares y 4) enfermedades neurológicas. Sobre la aplicación diagnóstica, en la literatura consultada se obtuvieron resultados que corroboran la utilidad de la espectroscopia de impedancia como un método diagnóstico.



Conclusiones: Mediante la espectroscopia de impedancia es posible conocer la respuesta eléctrica de tejidos biológicos en un amplio rango de frecuencias. Esto permite la caracterización de los tejidos biológicos; así como la evaluación de su transformación de sanos a patológicos.

Palabras clave: espectroscopia de impedancia eléctrica; espacio extracelular; espacio intracelular; diagnóstico; tejidos.

ABSTRACT

Introduction: The impedance of biological tissues or bioimpedance is the relationship between the potential difference of 2 points in the tissue being evaluated and the current flow between them. This measurement depends on resistive (resistance to ionic flow), capacitive and inductive (membrane permittivity) components. Tissues do not have a purely resistive behavior, so their impedance depends on the frequency and its characterization therefore requires the use of currents at different frequencies. This form of measurement is called electrical impedance spectroscopy. A literature review in the last five years was carried out. Google Scholar, PubMed, Medline, Scielo, LILACS, EBSCO and Excerpta Medica databases were used.

Objective: To describe the basic principles of impedance spectroscopy and to deepen its medical applications.

Development: Applications of impedance spectroscopy for diagnosis were found in: 1) oncology, 2) digestive tract, 3) lung pathologies, 4) neurological pathologies; as well as the study of: 1) body composition corporal, among others. On the diagnostic application, in the literature consulted, obtained results corroborate the usefulness of the impedance spectroscopy as a diagnostic method.

Conclusions: By means of impedance spectroscopy it is possible to know the electrical response of biological tissues in a wide range of frequencies. This allows the characterization of biological tissues; as well as the evaluation of their transformation from healthy to pathological.

Keywords: electrical impedance spectroscopy; extracellular space; intracellular space; diagnosis; tissue.



Recibido: 05/09/2022

Aprobado: 01/12/2022

INTRODUCCIÓN

El concepto de impedancia eléctrica es una generalización de la Ley de Ohm en el estudio de circuitos de corriente alterna. Es una medida cuantitativa de la oposición ofrecida por un sistema al paso de la corriente; sin embargo, es un concepto más amplio que incluye el cambio de fase entre el voltaje y la corriente en dicho sistema. El término bioimpedancia describe la respuesta de un organismo vivo a una corriente eléctrica alterna aplicada. Es una medida de la oposición al flujo de esa corriente eléctrica a través de los distintos tejidos.^(1,2) Se basa en el principio de que los tejidos biológicos tienen diferentes propiedades resistivas y conductoras. Desde el punto de vista eléctrico, una célula puede representarse como un “centro conductor rico en iones (citoplasma) insertado en un medio conductor rico en iones (líquido extracelular), separado por una barrera relativamente no conductora (membrana celular)”.^(1,2)

Una de las modalidades de la bioimpedancia eléctrica es la espectroscopia de impedancia eléctrica (EIE). Es una técnica de análisis, en frecuencia, de la distribución de la impedancia del tejido biológico mediante la inyección de una determinada gama de frecuencias de corrientes de excitación en el límite del tejido que se va a medir; la medición de la tensión de la superficie; el análisis y el procesamiento de la señal recogida y por último, el análisis de las propiedades internas del tejido, según la curva característica del espectro. La información funcional sobre aspectos fisiológicos y patológicos relacionados con los tejidos biológicos puede obtenerse analizando estos datos, lo cual resulta adecuado para su clasificación.⁽³⁾

Se realizó una revisión bibliográfica, en los últimos 5 años (2018-2022), sobre los principios básicos de la espectroscopia de impedancia eléctrica y sus aplicaciones en el campo de la medicina. Para ello, se utilizaron las bases de datos PubMed, Medline, Scielo, LILACS, EBSCO y Excerpta Medica. Se emplearon los descriptores DeCS: “espectroscopia de impedancia eléctrica”; “Espacio Extracelular”; “Espacio Intracelular”; “Diagnóstico”; “Tejidos”; y MeSH: “Electrical impedance spectroscopy”; “Extracellular Space”; “Intracellular Space”; “Diagnosis”; “Tissue”.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>



El objetivo de este trabajo es describir los principios básicos de la espectroscopia de impedancia y profundizar en sus aplicaciones médicas.

DESARROLLO

En la EIE se registra la respuesta de un sistema a una perturbación eléctrica sinusoidal aplicada (voltaje o corriente) sobre un rango de frecuencia predefinido. El enfoque general de esta técnica es aplicar un estímulo eléctrico (una tensión o corriente conocida) a los electrodos y observar la respuesta (la corriente o el voltaje resultante) en un rango frecuencial determinado. Dado que la conductividad del cuerpo es directamente proporcional a la cantidad de fluido rico en electrolitos que está presente, la EIE puede utilizarse para evaluar la composición corporal, caracterizar química y estructuralmente los tejidos biológicos; así como asistir en el diagnóstico y clasificación de diferentes enfermedades.^(4,5)

La técnica de EIE comenzó a ser estudiada desde finales del siglo XIX por Oliver Heaveside. Posteriormente, Herman Schwan estudió las propiedades eléctricas de los diferentes tejidos biológicos y desarrolló técnicas para realizar las medidas en diferentes márgenes frecuenciales. Luego, Nyober y Kubicek desarrollaron su utilización en temas cardiovasculares. Estas aplicaciones se han complementado con el estudio y caracterización de medios biológicos; dado que la impedancia eléctrica provee valiosa información acerca de las células, su membrana y los fluidos intra y extracelular.⁽⁶⁾

Básicamente la EIE estudia la dependencia en frecuencia de la interacción de un campo eléctrico con materiales conductores y dieléctricos principalmente. Esta herramienta permite determinar la impedancia compleja en un rango de frecuencias, que usualmente va desde pocos kHz hasta los MHz. Para la medición, generalmente se emplea el método tetrapolar ipsilateral derecho, mediante el cual se inyecta una pequeña corriente alterna en el cuerpo a través de dos electrodos; y la caída de voltaje resultante se mide con los 2 electrodos restantes.⁽⁷⁾

Es una técnica no invasiva ampliamente utilizada en el campo de la salud, que abarca desde estimación de la composición corporal, hasta la detección de tejidos tumorales. Esta técnica es aplicable debido a las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos, que corresponden a arreglos tridimensionales de células conformadas por líquido intracelular, recubiertas por una membrana y que se encuentran inmersas



en fluidos extracelulares. Por su parte, la membrana celular es una bicapa lipídica con proteínas insertadas que permiten el intercambio iónico entre el medio intra y extracelular. Debido a estas características moleculares, la membrana actúa como una interfase dieléctrica y su comportamiento se asemeja al de un capacitor.⁽⁸⁾

Uno de los aspectos más atractivos de la espectroscopia de impedancia, como herramienta para investigar las propiedades eléctricas y electroquímicas de materiales y sistemas, es la conexión directa que a menudo existe entre el comportamiento de un sistema real y el de un circuito modelo ideal que consiste en componentes electrónicos discretos.^(9,10) Usualmente, se comparan o ajustan los datos de impedancia a un circuito equivalente, representativo de los procesos físicos que tienen lugar en el sistema bajo investigación.^(9,10)

Basado en el principio de que el agua extracelular y los fluidos intracelulares contienen iones y son conductores, las mediciones de su volumen se basan en su resistencia o impedancia, ya que las membranas celulares pueden actuar como condensadores a frecuencias bajas o intermedias.⁽¹¹⁾ Por el comportamiento capacitivo de la membrana, la resistencia al agua extracelular debe medirse a muy baja frecuencia. Sin embargo, por razones técnicas, los medidores de impedancia que usan electrodos de superficie están limitados a un rango de frecuencias de 5-1000 kHz; y la resistencia al agua extracelular (R_e) y el agua corporal total (R_∞) deben calcularse extrapolando a cero e infinitas frecuencias, respectivamente. Incluso, si las mediciones fueran posibles a muy bajas y muy altas frecuencias, estas resistencias limitantes no se obtendrían, debido a los mecanismos de relajación en los tejidos vivos que evitarían que la impedancia alcanzara el eje real. Esta extrapolación se ve facilitada porque la observación del grupo de datos de impedancia se encuentra en un semicírculo con un centro debajo del eje horizontal, de acuerdo con el modelo de Cole. Este es un modelo semiempírico que da información del comportamiento dieléctrico de los materiales. Básicamente se utiliza para encontrar un circuito equivalente que permita explicar las propiedades eléctricas y dieléctricas del material bajo estudio.⁽¹²⁾

La aplicación de la EIE en la caracterización de los materiales, requiere en primera instancia la parametrización de estos. En el caso de los tejidos vivos el modelo más ampliamente usado es el modelo propuesto por Kenneth Cole y Robert Cole en 1941, denominado “Modelo de Cole-Cole”, quienes empíricamente plantearon una ecuación para determinar la permitividad compleja a partir de 4



parámetros: la permitividad a alta frecuencia, la permitividad a baja frecuencia, la frecuencia característica, entendiéndose como el valor medio de las frecuencias de relajación que caracterizan las diferentes estructuras del tejido, y un parámetro empírico α , que toma en cuenta el grado de dispersión de las constantes de tiempo asociadas al fenómeno de relajación dieléctrica.⁽¹³⁾

En este modelo se grafica, la reactancia capacitiva (X_c) en función de la resistencia (R), parámetros obtenidos a partir de los valores de impedancia y ángulo de fase. Esta representación se emplea partiendo del circuito eléctrico simplificado del cuerpo humano reportado para estudios de bioimpedancia, donde se consideran dos ramas en paralelo, una asociada al fluido extracelular (R_e), y otra al intracelular (X_c , R_i). De esta manera, para bajas frecuencias la corriente fluye a través del fluido extracelular y para altas frecuencias a través de ambos fluidos⁽¹⁴⁾ (Fig. 1).

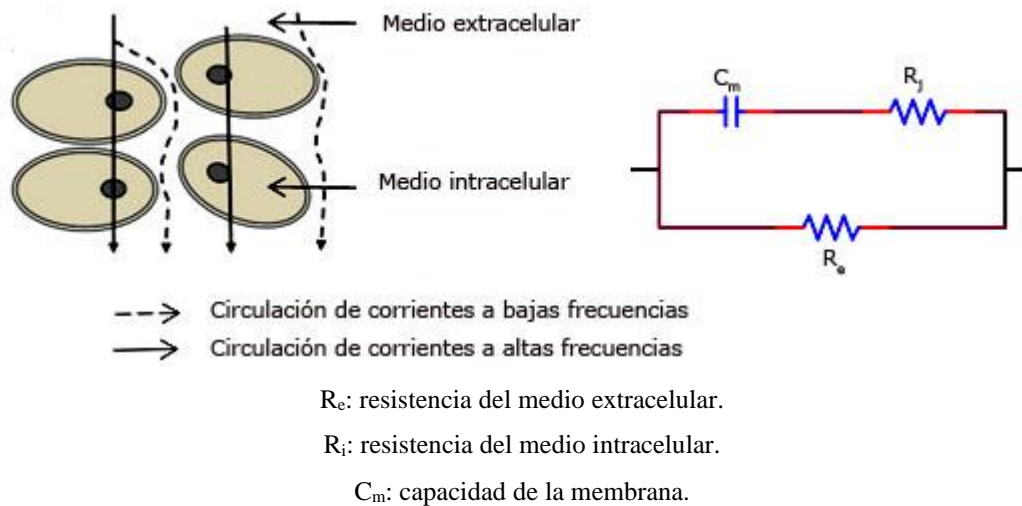


Fig. 1 - Comportamiento del flujo de corriente eléctrica para altas y bajas frecuencias; y circuito equivalente en el tejido biológico.

La ecuación Cole-Cole está dada por:

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



Donde f_c (Hz) es la frecuencia característica en la zona de dispersión bajo estudio. R_0 y R_∞ (ohm) son las resistividades a frecuencias bajas y altas, respectivamente; y α es una constante que refleja la heterogeneidad del tejido. El parámetro α toma valores entre 0 y 1, donde el 0 representa un tejido muy homogéneo. La ecuación Cole-Cole se ajusta mediante el método de desviación de cuadrados mínimos no lineales complejos o cualquier otro método numérico apropiado. Los parámetros del Cole-Cole están relacionados con la resistencia de los líquidos extracelular (R_e) e intracelular (R_i), y con la capacitancia de la membrana celular (C_m), mediante las ecuaciones.⁽¹⁵⁾

$R=R_0$

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

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

La ecuación Cole-Cole permite analizar un espectro de impedancia compleja mediante 4 parámetros e interpretarlos como propiedades físicas del tejido biológico. Por ejemplo, un cambio de α puede ser interpretado como un cambio de homogeneidad del tejido bajo estudio (Fig. 2).

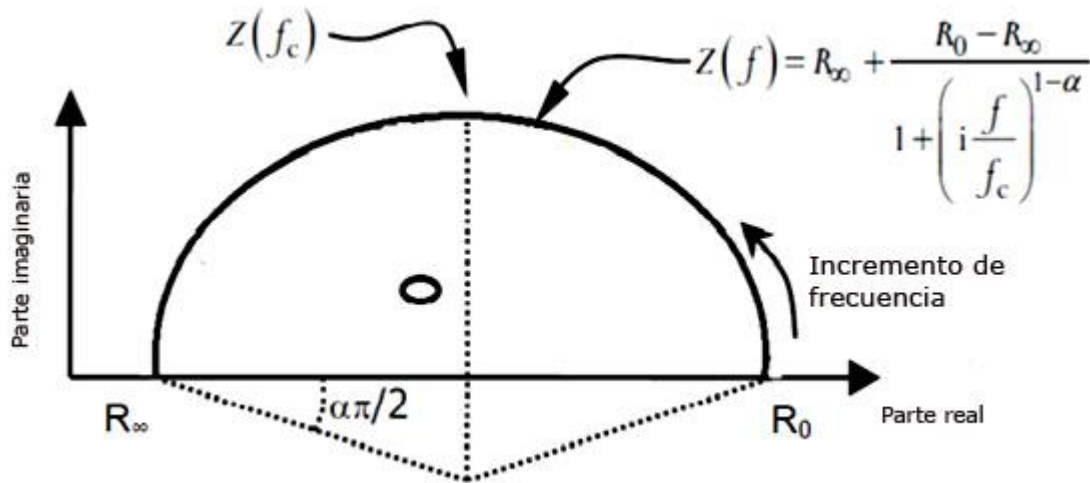


Fig. 2 - Diagrama para el modelo Cole – Cole.

En la mayoría de las aplicaciones de medición multifrecuencia de bioimpedancia se realiza la interpretación de los datos experimentales usando extracción de parámetros de forma muy general, esto es realizado mediante métodos gráficos y ajustando los datos al modelo clásico de Cole-Cole usando el algoritmo de mínimos cuadrados no lineales. Posteriormente dichos parámetros son relacionados con procesos biológicos; así como a condiciones fisiológicas. Este procedimiento de análisis es ampliamente reportado en la literatura. La metodología es esencialmente similar aunque con modificaciones en la interpretación, la técnica de medición y la robustez del algoritmo de ajuste.⁽¹⁶⁾ Este modelo requiere de conocimiento previo sobre las propiedades y la estructura del material bajo estudio para su correcta interpretación.^(17,18)

Propiedades eléctricas de los tejidos biológicos

Las propiedades eléctricas de los tejidos en el rango de frecuencia seleccionado están determinadas por su composición y estructura, es por esto que diferentes tejidos exhiben espectros característicos de impedancia eléctrica.⁽¹⁹⁾ Algunos de los estudios de EIE realizados en tejidos normales y cancerosos, incluyen tejidos de mama,⁽²⁰⁾ vejiga,⁽²¹⁾ cuello uterino^(22,23) y próstata,^(24,25) entre otros.

Las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos se pueden clasificar en 2 grupos: las propiedades activas, asociadas con la generación de campos y potenciales eléctricos; y las propiedades pasivas que



caracterizan la respuesta de un tejido a la acción de un campo electromagnético externo. A nivel microscópico las propiedades que determinan el comportamiento eléctrico de la materia son la conductividad y la permitividad.^(26,27)

Aunque el término dieléctrico es comúnmente asociado con materiales no conductores, capaces de almacenar energía de un campo eléctrico externo, también se usa para denominar a sistemas capaces de polarizarse bajo la acción de un campo eléctrico.^(5,27)

Básicamente son 4 los mecanismos que contribuyen a la polarización de la materia:

- 1) Polarización electrónica, en la cual, la densidad de carga negativa del átomo sufre un desplazamiento respecto al núcleo positivo formando un dipolo.
- 2) Polarización iónica, en la cual, un dipolo es inducido mediante el desplazamiento relativo de los iones de distinto signo en una estructura amorfa o cristalina.
- 3) Polarización dipolar, que consiste en el cambio de orientación de los dipolos permanentes de las moléculas en la dirección del campo eléctrico aplicado. Estos 3 mecanismos de polarización determinan las posibles interacciones del campo electromagnético aplicado y las cargas ligadas en el medio considerado. Sin embargo, si se modela el tejido biológico como un dieléctrico se debe considerar la polarización del material debido a las cargas libres.
- 4) Polarización interfacial, en la cual, las cargas libres tienen la posibilidad de migrar en el material pero quedan atrapadas en la interfaz, que produce una distorsión del campo eléctrico externo debido al reordenamiento del espacio de carga en el interior del material.^(5,27)

El comportamiento eléctrico de los tejidos está determinado por su composición y estructura. El campo eléctrico aplicado ejerce su influencia sobre las cargas libres (principalmente iones) y produce una corriente de conducción; y sobre los dipolos eléctricos produce fenómenos de relajación o resonancia que dependen de los mecanismos de polarización implicados en la interacción. Las moléculas polares y no polares ligadas a las membranas de la célula o aquellas que están libres en el medio son la mayor fuente de momentos dipolares.⁽²⁴⁾



Los tejidos biológicos no son aislantes perfectos. A través de ellos circula una densidad de corriente de conducción que siempre está en fase con el campo eléctrico aplicado. A bajas frecuencias la polarización y el campo eléctrico están en fase por lo cual no se observan pérdidas dieléctricas, la permitividad alcanza su máximo valor y la conductividad es constante. A medida que la frecuencia aumenta, la polarización por orientación sigue las variaciones del campo eléctrico con un desfase que también aumenta dando lugar a una disminución de la permitividad. Con el incremento de la frecuencia se observa el aumento de la conductividad, lo cual se puede interpretar como un aumento del volumen iónico que es accesible a la corriente inyectada. Las observaciones sugieren que la acción de un campo eléctrico de alta frecuencia produce un efecto de cortocircuito de la membrana celular, que permite el flujo de la corriente inducida por el medio extra e intracelular.^(26,27)

En el rango de frecuencia comprendido entre 100 Hz y 10 GHz, se distinguen 3 regiones diferentes, que obedecen cada una, a mecanismos de polarización específicos. En el rango de frecuencia comprendido entre 10 Hz - 1 kHz, el proceso que determina el comportamiento dieléctrico del tejido es la relajación dipolar que se produce como consecuencia de la reorientación que sufren las moléculas polares bajo la acción del campo eléctrico aplicado.^(26,27) Desde el punto de vista biológico, en esta región de dispersión, la conductividad está determinada por la conducción de los iones del medio extracelular y es muy sensible a la variación del volumen extracelular o a la variación de la concentración de iones disueltos en él. En esta región de dispersión, la permitividad relativa de los tejidos tiene su máximo valor; disminuye progresivamente a medida que aumenta la frecuencia, como consecuencia del desfase entre el campo eléctrico aplicado y el mecanismo específico de polarización. A este rango de frecuencias se le denomina región de dispersión α .^(26,27)

El rango de frecuencias comprendido entre 10 kHz - 10 MHz, se denomina región de dispersión β . Este es el rango más apropiado para el estudio de los tejidos biológicos por 2 razones:

- 1) La permitividad está caracterizada por el proceso de carga de las membranas celulares, a través del medio extra e intracelular, brinda información acerca de la estructura y función de las membranas celulares y;



2) A medida que aumenta la frecuencia, la impedancia de la membrana celular y la resistencia del medio intracelular se hacen comparables a la resistencia del medio extracelular; la conductividad es muy sensible a variaciones del volumen o de la concentración de los medios extra e intracelular.^(26,27)

A frecuencias mayores de 10 GHz, la dispersión es debida a la relajación bipolar de las moléculas libres de agua del medio. En estas frecuencias las moléculas de agua entran en resonancia y cualquier información obtenida se relaciona con la estructura molecular de los ambientes de prueba. A esta región se le denomina región de dispersión γ ^(26,27) (Fig. 3).

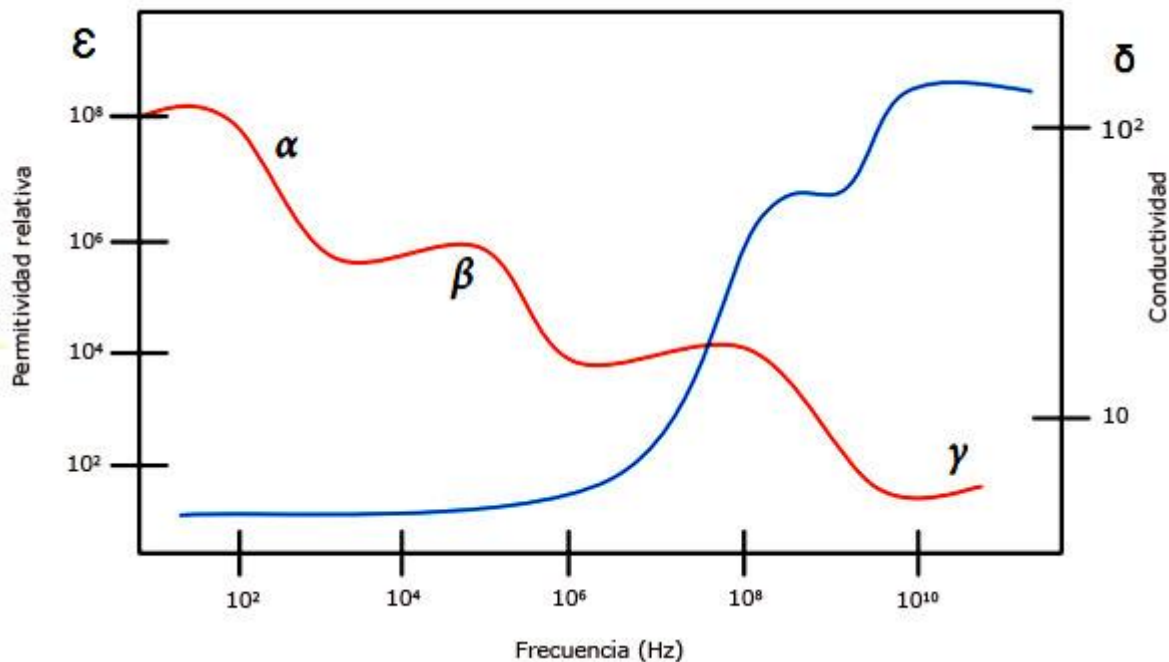


Fig. 3 - Regiones de dispersión.

Si bien, la conductividad y la permitividad son propiedades que definen el sistema en la escala microscópica; la impedancia eléctrica es el parámetro que describe el comportamiento eléctrico del sistema en la escala macroscópica.^(26,27)



Espectroscopia de impedancia: uso en medicina

Las dispersiones α y β son comúnmente estudiadas en aplicaciones médicas, pues presentan diferencias significativas entre el tejido sano y el patológico.⁽²⁶⁾ En cuanto a las aplicaciones para medir y estudiar la EIE, es posible encontrar trabajos en los cuales se determinan diversas condiciones de tejido, debido a afecciones patológicas y fisiológicas. Ejemplo de ello son, la aplicación en la determinación de propiedades de tejidos con cáncer y sin este, antes y después de tratamientos radiológicos.^(4,28)

En esta campo de investigación, *Teixeira* y otros⁽²⁹⁾ aplican la EIE para medir la impedancia de 5 tejidos diferentes, en ratones sanos y ratones inoculados con células tumorales UT-SCC-5 (carcinoma de lengua de células escamosas) y UM-SCC-10A (carcinoma laríngeo de células escamosas). Los resultados revelan que los diferentes tipos de tejido muestran una variación significativa de sus valores de impedancia; y que los 2 tipos de tumores tuvieron los mayores valores de conductividad y por consiguiente los menores valores de impedancia.

También *Liu* y otros⁽³⁰⁾ emplean esta herramienta para discriminar los efectos de los campos eléctricos pulsantes entre células tumorales quimiorresistentes y sus respectivos homólogos quimiosensibles. Este estudio demostró que las células tumorales quimiorresistentes mostraron una mayor área de ablación y un menor umbral de letalidad, con respecto a las células tumorales quimiosensibles. Al mismo tiempo, mostró que la EIE es capaz de distinguir las células tumorales quimiorresistentes y quimiosensibles.

Zhang y otros⁽³¹⁾ utilizan la EIE para diferenciar células de cáncer de piel A431 (carcinoma epidermoide humano) y células normales HaCaT (keratinocito inmortal humano). Los resultados indican que esas 2 líneas celulares pueden ser diferenciadas con esta técnica, teniendo en cuenta la diferencia en los valores y variaciones de R_c y C_m durante el proceso de proliferación.

La EIE también ha sido usada para la realización de estudios de cáncer de mama y su diferenciación.⁽³²⁾

En esta área de trabajo *Mahdavi* y otros⁽³³⁾ proponen una nueva metodología, basada en la EIE, para el escaneo en tiempo real de los márgenes del tumor de mama extraído. Este sistema, con alta sensibilidad clínica pudiera ser utilizado como equipo complementario para el diagnóstico, luego de la fijación, sin ningún procesamiento adicional previo a la congelación de la muestra.

También se ha estudiado en la detección temprana de úlceras gástricas.⁽³⁴⁾ En este caso, *Keshkar*⁽³⁵⁾ utiliza la EIE para el estudio *in vivo* del tejido gástrico sano y canceroso en 45 pacientes. Este estudio



incluye muestras de tejido benigno con metaplasia intestinal, afectación crónica, adenocarcinoma y displasia; para un total de 97 puntos de medición. La información tomada para cada muestra fue asociada con el análisis histopatológico de las biopsias tomadas de los puntos medidos. Este trabajo mostró diferencias significativas en los patrones de EIE, entre los diferentes tipos de tejido (sano, benigno, tumoral y displásicos), especialmente para frecuencias cercanas a los 470 kHz, en las cuales al menos 40 Ω separan al tejido sano (90 Ω) del tejido tumoral (50 Ω).

En otro trabajo, *Weijenborg*⁽³⁶⁾ se centra en las medidas de EIE a nivel del esófago en pacientes con reflujo gastroesofágico. Como resultado obtiene que la impedancia extracelular es significativamente menor en los pacientes que presentan reflujo con 5,62 K Ω /m, comparado con el grupo control que presenta impedancia del tejido de 8,83 K Ω /m. A partir de estos resultados concluyen que la EIE puede ser una herramienta útil para evaluar los cambios en la integridad de la mucosa del esófago *in vivo*. También *Beltrán* y otros⁽³⁷⁾ evalúan la diferencia de impedancia de la mucosa gástrica entre pacientes críticos que sobreviven y fallecen en diferentes terapias intensivas. Este estudio demuestra que existen diferencias en cuanto a la respuesta eléctrica de la mucosa gástrica de los enfermos graves, en relación con la respuesta de los voluntarios sanos. Esta diferencia es significativamente mayor en los enfermos que fallecen respecto a los que sobreviven, lo cual sugiere un mayor grado de daño tisular en la mucosa gástrica.

En los estudios desarrollados para la caracterización *in vivo* de diferentes enfermedades pulmonares, se han evaluado las variaciones de la impedancia del tejido con respecto al tiempo.⁽³⁸⁾ En esta línea de trabajo, *Orschulik* y otros⁽³⁹⁾ realizaron un estudio de validación experimental de la EIE en la detección e identificación de enfermedades pulmonares. Para ello formaron 3 grupos de trabajo: 2 con síndrome de dificultad respiratoria, y 1 control. Los resultados mostraron diferencias entre el grupo control y los 2 grupos con síndrome de dificultad respiratoria. Adicionalmente, la diferenciación entre los 2 grupos enfermos parece ser posible por la combinación de rasgos. Estos resultados muestran que la EIE es una modalidad prometedora para la detección y monitoreo de las enfermedades pulmonares.

También *Company-Se* y otros⁽⁴⁰⁾ evaluaron la EIE (usando los métodos de 3 y 4 electrodos) para la diferenciación de pulmón sano, tejidos pulmonares neoplásicos y bronquiales. La diferenciación de los tejidos se realizó en 13 pacientes usando el método de 4 electrodos (13 pulmones sanos, 12 tejidos



pulmonares bronquiales y 3 neoplásicos) y el de 3 electrodos (9 pulmones sanos, 10 tejidos pulmonares bronquiales y 2 neoplásicos). Este trabajo mostró diferencias significativas entre los tejidos pulmonares sanos y bronquiales para los métodos de 3 y 4 electrodos.

Con esta técnica también se han realizado estudios en condiciones *ex vivo* del cerebro bajo condiciones normales, de isquemia y de hemorragia; así como, la evaluación de pacientes con accidente cerebrovascular agudo. En este sentido, se conoce que los pacientes que sufren accidente vascular encefálico muestran diferencias en las medidas de EIE.⁽⁴¹⁾ Por otra parte, se ha realizado el análisis y caracterización del tejido sanguíneo,⁽⁴²⁾ la evaluación de lesiones intraepiteliales de cuello uterino,⁽⁴³⁾ el manejo de fluidos en pacientes con diálisis,⁽⁴⁴⁾ entre otros.

La conductividad y la impedancia de los tejidos cambian a medida que se altera la estructura celular, el estado de los fluidos y la corriente eléctrica. Debido a esta propiedad única, se ha investigado mucho sobre cómo cambia la impedancia eléctrica a medida que el tejido se vuelve patológico, específicamente maligno.⁽⁴⁵⁾ Se ha planteado la hipótesis de que a medida que un proceso patológico maligno provoca la transformación de la estructura celular, la conductividad eléctrica del tejido y la impedancia eléctrica cambian. En los últimos años se ha renovado el interés y la investigación sobre los cambios de la impedancia eléctrica en varios subtipos de cáncer.⁽⁴⁶⁾ Aunque se conocen los procesos patológicos que subyacen a estos cambios, todavía no existe un consenso general sobre cómo cambia exactamente la impedancia eléctrica de los tejidos con el desarrollo de un proceso maligno.⁽⁴⁷⁾

Con la aplicación de la EIE, los tejidos cancerosos muestran una respuesta espectral muy diferente a la de sus homólogos normales. Todo ello tiene que ver con los efectos del crecimiento del cáncer dentro de un entorno de tejido normal.⁽⁴⁸⁾ Además, de su perfil espectral puede derivarse información importante. En general, los cánceres tienen un mayor contenido de agua y sal, en comparación con los tejidos normales, debido a la existencia de vasos sanguíneos permeables y un sistema linfático alterado.^(49,50) Este desequilibrio en el transporte de fluidos, conduce a la acumulación de fluido intersticial, líquidos y sales dentro del tumor. Para la EIE, un mayor contenido de agua y sal se traduce en una mayor conductividad del tejido y, por consiguiente, en una menor impedancia.^(48,49,50)

Este trabajo facilita la comprensión de la relación que se establece entre las propiedades eléctricas y biológicas de los tejidos, en un amplio rango de frecuencias. Este aspecto resulta de suma importancia



ya que las propiedades intrínsecas de los tejidos biológicos exhiben una fuerte dependencia con la frecuencia del campo eléctrico, conocida como regiones de dispersión o dispersiones.

En muchos casos las mediciones de EIE no se consideran una herramienta de diagnóstico primaria debido a la alta variabilidad de las mediciones intra e interpacientes. Por este motivo se hace necesario continuar profundizando en el estudio de esta novedosa técnica de diagnóstico y caracterización. Mediante la espectroscopia de impedancia es posible conocer la respuesta eléctrica de tejidos biológicos en un amplio rango de frecuencias. Esto permite la caracterización de los tejidos biológicos; así como la evaluación de su transformación de sanos a patológicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la inapreciable ayuda brindada por el Ministerio de Educación Superior, Ciencia y Tecnología (MESCYT) de República Dominicana, y al proyecto 2020-2A2-102, por contribuir a la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *European Journal of Clinical Nutrition* 2019; 73(2):194-9. DOI: 10.1038/s41430-018-0335-3
2. Moonen HP, Van Zanten AR. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*. 2021; 27(4):344. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000840
3. Li Y, Ma R, Wang X, Jin J, Wang H, Liu Z, et al. Tissue coefficient of bioimpedance spectrometry as an index to discriminate different tissues in vivo. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 2019; 39(3):923-36. DOI: 10.1016/j.bbe.2019.08.003



4. Crowell LL, Yakisich JS, Aufderheide B, Adams TNG. Electrical Impedance Spectroscopy for Monitoring Chemoresistance of Cancer Cells. *Micromachines* 2020; 11(9):832. DOI: 10.3390/mi11090832.
5. Stupin DD, Kuzina EA, Abelit AA, Emelyanov AK, Nikolaev DM, Ryazantsev MN, et al. Bioimpedance spectroscopy: basics and applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering* 2021; 7(6):1962-86. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01570
6. Mohamed M, Matthie J, Fan SL. Bioimpedance spectroscopy: Is a picture worth a thousand words? *Semin Dial.* 2022; 1-11. DOI: 10.1111/sdi.13084
7. Van der Sande FM, Van de Wal-Visscher ER, Stuard S, Moissl U, Kooman JP. Using bioimpedance spectroscopy to assess volume status in dialysis patients. *Blood Purif* 2020; 49(1):178-184. DOI: 10.1159/000504079
8. Sasaki K, Porter E, Rashed EA, Farrugia L, Schmid G. Measurement and image-based estimation of dielectric properties of biological tissues-past, present, and future-. *Physics in Medicine & Biology.* 2022; 67:14TR01. DOI: 10.1088/1361-6560/ac7b64
9. Brantlov S, Jødal L, Frydensbjerg Andersen R, Lange A, Rittig S, et al. Bioimpedance resistance indices and cell membrane capacitance used to assess disease status and cell membrane integrity in children with nephrotic syndrome. *Sci World J.* 2019:4274856. DOI: 10.1155/2019/4274856
10. Arias-Guillén M, Pérez E, Herrera P, Romano B, Ojeda R, Vera M, et al. Bioimpedance spectroscopy as a practical tool for the early detection and prevention of protein-energy wasting in hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition.* 2018; 28(5):324-32. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.02.004/4274856
11. Zink MD, König F, Weyer S, Willmes K, Leonhardt S, Marx N, et al. Segmental bioelectrical impedance spectroscopy to monitor fluid status in heart failure. *Sci Rep* 2020; 10(1):1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-60358-y
12. Moqadam SM, Grewal PK, Haeri Z, Ingledew PA, Kohli K, Golnaraghi F. Cancer detection based on electrical impedance spectroscopy: A clinical study. *Journal of Electrical Bioimpedance* 2018; 9(1):17-23. DOI: 10.2478/joeb-2018-0004



13. Holm S, Holm T, Martinsen Ø. Simple circuit equivalents for the constant phase element. *PloS one*. 2021; 16(3):e0248786. DOI: 10.1371/journal.pone.0248786
14. Vastarouchas C, Tsirimokou G, Psychalinos C. Extraction of Cole-Cole model parameters through low-frequency measurements. *AEU-International Journal of Electronics and Communications*. 2018; 84:355-9. DOI: 10.1016/j.aeue.2017.11.020
15. Yao J, Wang L, Liu K, Wu H, Wang H, Huang J, et al. Evaluation of electrical characteristics of biological tissue with electrical impedance spectroscopy. *Electrophoresis*. 2020; 41(16-17):1425-32. DOI: 10.1002/elps.201900420
16. Muller TL, Ward LC, Plush KJ, Pluske JR, D'Souza DN, Bryden WL, et al. Use of bioelectrical impedance spectroscopy to provide a measure of body composition in sows. *Animal* 2021; 15(3):100156. DOI: 10.1016/j.animal.2020.100156
17. Górska K, Horzela A, Lattanzi A. Composition law for the Cole-Cole relaxation and ensuing evolution equations. *Physics Letters A*. 2019; 383(15):1716-21. DOI: 10.1016/j.physleta.2019.03.008
18. Nikulin SV, Gerasimenko TN, Shilin SA, Zakharova GS, Gazizov IN, Poloznikov AA, et al. Application of impedance spectroscopy for the control of the integrity of in vitro models of barrier tissues. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019; 166(4):512-16. DOI: 10.1007/s10517-019-04384-5
19. Zimmermann J, van Rienen U. Ambiguity in the interpretation of the low-frequency dielectric properties of biological tissues. *Bioelectrochemistry*. 2021; 140:107773. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2021.107773
20. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Ávila FR, Kassis S, Lu X, et al. Use of bioimpedance spectroscopy for prospective surveillance and early diagnosis of breast cancer-related lymphedema. *Breast Disease*. 2021; 40(2):85-93. DOI: 10.3233/BD-201008
21. Li Y, Peng Y, Yang X, Lu S, Gao J, Lin C, et al. Analysis of measurement electrode location in bladder urine monitoring using electrical impedance. *Biomedical Engineering Online*. 2019; 18(1):1-12. DOI: 10.1186/s12938-019-0651-4



22. Oh TI, Kang MJ, Jeong YJ, Zhang T, Yeo SG, Park DC. Tissue characterization using an electrical bioimpedance spectroscopy-based multi-electrode probe to screen for cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostics*. 2021; 11(12):2354. DOI: 10.3390/diagnostics11122354
23. Brown BH, Highfield PE, Tidy JA. Prognostic value of electrical impedance spectroscopy (EIS) when used as an adjunct to colposcopy—a longitudinal study. *Journal of Electrical Bioimpedance*. 2020; 11(1):81-6. DOI: 10.2478/joeb-2020-0012
24. Teixeira VS, Barth T, Labitzky V, Schumacher U, Krautschneider W. Electrical impedance spectroscopy for characterization of prostate pc-3 and du 145 cancer cells. In: 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2019, July, pp. 6485-6489. IEEE. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8856627
25. Murphy EK, Mahara A, Khan S, Hyams ES, Schned AR, Pettus J, et al. Comparative study of separation between ex vivo prostatic malignant and benign tissue using electrical impedance spectroscopy and electrical impedance tomography. *Physiol Meas*. 2017; 38(6):1242-61. DOI: 10.1088/1361-6579/aa660e
26. González-Correa CA. Clinical Applications of Electrical Impedance Spectroscopy. In: Simini F, Bertemes-Filho P (eds) *Bioimpedance in Biomedical Applications and Research*. Springer; 2018. pp. 187-218. DOI: 10.1007/978-3-319-74388-2_10.
27. Bertemes-Filho P. Electrical Impedance Spectroscopy. In: Simini F, Bertemes-Filho P (eds) *Bioimpedance in Biomedical Applications and Research*. Springer; 2018. pp. 5-27. DOI: 10.1007/978-3-319-74388-2_2.
28. Turgunova N, Velikaya V, Musabaeva L, Aleinik A, Anisenya I, Martemyanova N. Bioimpedance spectroscopy for clinical assessment of tissues and the irradiated cancer tumors. In: 7th International Forum on Strategic Technology (Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia). 2012, September. pp. 1-4. IEEE. DOI: 10.1109/IFOST.2012.6357805
29. Teixeira VS, Krautschneider W, Montero-Rodríguez JJ. Bioimpedance spectroscopy for characterization of healthy and cancerous tissues. In: 2018 IEEE International Conference on Electrical Engineering and Photonics (Saint Petersburg, · Russian Federation). 2018, October, pp. 147-151. IEEE. DOI: 10.1109/EExPolytech.2018.8564401



30. Liu H, Shi F, Tang X, Zheng S, Kolb J, Yao C. Application of bioimpedance spectroscopy to characterize chemoresistant tumor cell selectivity of nanosecond pulse stimulation. *Bioelectrochemistry*. 2020; 135:12. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2020.107570
31. Zhang F, Jin T, Hu Q, He P. Distinguishing skin cancer cells and normal cells using electrical impedance spectroscopy. *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2018; 823:531-6. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2018.06.021
32. Mesa F, Paez-Sierra BA, Romero A, Botero P, Ramírez-Clavijo S. Assisted laser impedance spectroscopy to probe breast cancer cells. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2020; 54(7):075401. DOI: 10.1088/1361-6463-abc380
33. Mahdavi R, Hosseinpour P, Abbasvandi F, Mehrvarz S, Yousefpour N, Ataee H, et al. Bioelectrical pathology of the breast; real-time diagnosis of malignancy by clinically calibrated impedance spectroscopy of freshly dissected tissue. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020; 165:112421. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112421
34. Eduardo PM, Mario GL, Cesar PM, Myra MA, Sara HY, E BN. Bioelectric, tissue, and molecular characteristics of the gastric mucosa at different times of ischemia. *Experimental Biology and Medicine*. 2021; 246(18):1968-80. DOI: 10.1177/15353702211021601
35. Keshtkar ZS. Some early results related to electrical impedance of normal and abnormal gastric tissue. *Physica Medica*. 2012; 28(1):19-24. DOI: 10.1016/j.ejmp.2011.01.002
36. Weijenborg WR. Electrical tissue impedance spectroscopy: a novel device to measure esophageal mucosal integrity changes during endoscopy. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013; 25(7):574-80. DOI: 10.1111/nmo.12106
37. Beltrán N, Cerón U, Sánchez G, Remolina M, Sacristán E. Estudio multicéntrico de espectroscopia de impedancia gástrica en pacientes en estado crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2007 [acceso: 23/06/2022]; 21(1):21-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2007/ti071f.pdf>
38. Orschulik J, Hochhausen N, Czaplik M, Teichmann D, Leonhardt S, Walter M, et al. Addition of internal electrodes is beneficial for focused bioimpedance measurements in the lung *Physiol Meas*. 2018; 39(3):035009. DOI: 10.1088/1361-6579/aaad45



39. Orschulik J, Hochhausenb N, Czaplikb M, Aguiar S, Leonhardta S, Waltera M. Impact of lung pathologies on bioimpedance spectroscopy measurements –an experimental study. *International Journal of Bioelectromagnetism*. 2020 [acceso: 23/06/2022]; 22(1):1-19. Disponible en: <https://publications.rwth-aachen.de/record/804041/files/804041.pdf>
40. Company-Se G, Nescolarde L, Pajares V, Torrego A, Riu PJ, Rosell J, et al. Minimally invasive lung tissue differentiation using electrical impedance spectroscopy: a comparison of the 3- and 4-electrode methods. *IEEE Access*. 2021; 10:7354-7367. DOI: 10.1109/access.2021.3139223
41. Patil S, Darcourt J, Messina P, Bozsak F, Cognard C, Doyle K. Characterising acute ischaemic stroke thrombi: insights from histology, imaging and emerging impedance-based technologies. *Stroke and Vascular Neurology*. 2022 [acceso: 23/06/2022]:svn-2021. Disponible en: <https://svn.bmj.com/content/svnbmj/7/4/353.full.pdf>
42. Lexequías C, Urcia B, Franco B, Baltuano O, Patiño G. Desarrollo de un espectrómetro de impedancia eléctrica portátil para análisis y caracterización del tejido sanguíneo. *Rev Inv Fis*. 2021; 24(1):9-16. DOI: 10.15381/rif.v24i1.20241
43. Li P, Highfield PE, Lang ZQ, Kell D. Cervical cancer prognosis and diagnosis using electrical impedance spectroscopy. *Journal of Electrical Bioimpedance*. 2021; 12(1):153-162. DOI: 10.2478/joeb-2021-0018
44. Tabinor M, Davies SJ. The use of bioimpedance spectroscopy to guide fluid management in patients receiving dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018; 27(6):406-12. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000445
45. Kilgore LJ, Korentager SS, Hangge AN, Amin AL, Balanoff CR, Larson KE, et al. Reducing breast cancer-related lymphedema (BCRL) through prospective surveillance monitoring using bioimpedance spectroscopy (BIS) and patient directed self-interventions. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(10):2948-52. DOI: 10.1245/s10434-018-6601-8
46. Homola W, Fuchs T, Baranski P, Zimmer A, Zimmer M, Pomorski M. Use of electrical impedance spectroscopy as an adjunct to colposcopy in a pathway of cervical intraepithelial neoplasia diagnostics. *Ginekologia Polska*. 2019; 90(11):628-32. DOI: 10.5603/GP.2019.0107



47. Fahmy HM, Hamad AM, Sayed FA, Abdelaziz YS, Serea ESA, Mustafa ABE, et al. Dielectric spectroscopy signature for cancer diagnosis: A review. *Microw Opt Technol Lett.* 2020; 62(12):3739-53. DOI: 10.1002/mop.32517
48. Teixeira V, Labitzky V, Schumacher U, Krautschneider W. Use of electrical impedance spectroscopy to distinguish cancer from normal tissues with a four electrode terminal setup. *Current Directions in Biomedical Engineering.* 2020; 6(3):20203088. DOI: 10.1515/cdbme-2020-3088
49. Ma Q, Dieterich LC, Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression. *Current Opinion in Immunology.* 2018; 53:7-12. DOI: 10.1016/j.coi.2018.03.018
50. Bartelink IH, Jones EF, Shahidi-Latham SK, Lee PRE, Zheng Y, Vicini P, et al. Tumor drug penetration measurements could be the neglected piece of the personalized cancer treatment puzzle. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2019; 106(1):148-163. DOI: 10.1002/cpt.1211

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.