

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Bioimpedancia eléctrica como una alternativa para el estudio del cáncer colorrectal (CCR) basada en la teoría de cancerización de campo

#### Electrical bioimpedance as an alternative for studying colorectal cancer (CRC) based on field cancerization theory

Victoria Eugenia Aguirre-Cardona<sup>1</sup> , Carlos Augusto González-Correa<sup>2</sup> , Samuel Alberto Jaimes-Morales<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Fecha de sometimiento: 04/10/2022

Fecha de aceptación: 27/02/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

#### Citación:

Aguirre-Cardona VE, González-Correa CA, Jaimes SA. Bioimpedancia eléctrica como una alternativa para el estudio del cáncer colorrectal (CCR) basada en la teoría de cancerización de campo. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):380-8. <https://doi.org/10.35509/01239015.920>

#### Conflictos de interés:

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

#### Correspondencia:

Victoria Eugenia Aguirre Cardona

Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Correo electrónico:

[victoria.22919131580@ucaldas.edu.co](mailto:victoria.22919131580@ucaldas.edu.co)

#### Abstract

This study presents electrical bioimpedance (EBI) and field cancerization as possible alternatives for studying colorectal cancer (CRC), given the strong negative impact of this disease in Colombia and worldwide. EBI comprises some low-risk and low-cost technics that have been used to detect some types of cancer, also showing great potential for the study of CRC. On the other hand, field cancerization is related to ultrastructural changes before tumor development in extended tissue areas linked to epigenetic alterations. It could be helpful for early detection, as demonstrated by studies that employ optical technics. In addition, some preliminary studies have shown promising results in using EBI, under the concept of field cancerization, for CRC detection by rectal tissue measurements.

**Keywords:** Colorectal neoplasm, body composition, carcinogenesis, electric impedance

#### Resumen

Se presentan la bioimpedancia eléctrica (BIE) y la cancerización de campo como posibles alternativas para el estudio del cáncer colorrectal (CCR), debido al gran impacto que tiene esta enfermedad, tanto en Colombia como en el mundo. La BIE comprende algunas técnicas de bajo riesgo y bajo costo que han sido aplicadas para la detección de algunos tipos de cáncer, mostrando además un gran potencial para el estudio del CCR. Por otra parte, la cancerización de campo se relaciona con cambios ultraestructurales que ocurren antes del desarrollo de un tumor, en zonas extendidas de un tejido relacionado con alteraciones epigenéticas, lo cual podría ser aplicado para la detección temprana, como lo han demostrado algunas investigaciones mediante técnicas ópticas. Además, algunos estudios preliminares han mostrado resultados promisorios de la aplicación de la BIE, bajo el concepto de cancerización de campo, para la detección del CCR mediante mediciones en tejido rectal.

**Palabras clave:** neoplasias colorrectales, composición corporal, carcinogénesis, impedancia eléctrica

## Introducción

El estudio y la investigación del cáncer son de gran relevancia en la actualidad, dadas sus altas tasas de incidencia y mortalidad. El cáncer colorrectal (CCR) ha venido en aumento en Colombia, tal como se muestra en la [tabla 1](#). Además, según reporte de Globocan 2020 (1), el CCR es el segundo cáncer de mayor incidencia y el tercero en mortalidad a escala mundial y se prevé que para el 2040 la incidencia aumentará en el 63% (3,2 millones) y la mortalidad en el 73% (1,6 millones) por año (2). Estos niveles están relacionados con factores demográficos, envejecimiento, dieta, actividad física y otros asociados con el desarrollo socioeconómico. Adicionalmente, el modelo intervencionista y de rehabilitación preponderante en el país hace necesario el desarrollo de estrategias para la mitigación de la enfermedad, incluyendo la tamización y el diagnóstico temprano y oportuno (3). En este sentido, el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2021 (4), que brinda los lineamientos para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida controlando los factores de riesgo, enfatiza en la importancia de la gestión del conocimiento y de la tecnología para el control del cáncer, dadas las repercusiones sociales, económicas y emocionales que conlleva esta patología. De tal manera, resulta de gran interés el desarrollo de nuevas tecnologías para la detección del CCR que complementen las disponibles en la actualidad, en búsqueda de una atención oportuna.

Una de las técnicas que ha demostrado su aplicabilidad para la detección del cáncer es la bioimpedancia eléctrica (BIE). Esta es una técnica que, mediante la aplicación de una señal eléctrica y la medición de su respuesta, permite la caracterización de las propiedades eléctricas

pasivas de un tejido biológico, las cuales dependen de su estructura, composición, tipo y tamaño y actividad de las células. Esto ha permitido el desarrollo de dispositivos de uso clínico, como el Zedscan para el diagnóstico del cáncer de cuello uterino y el Nevisense, para el de piel, así como de prototipos para la investigación y el estudio de otros tipos de cáncer (5).

Por otra parte, uno de los conceptos que ha venido despertando gran interés y que podría aportar nuevas alternativas de tamización es el denominado “efecto de campo carcinogénico” o “cancerización de campo” (6), formulado por primera vez por Slaughter *et al.* (7). Este concepto está relacionado con cambios de tipo genético y epigenético que se manifiestan a escala estructural o ultraestructural en el tejido, aun cuando no se manifiestan a nivel fenotípico (8-10). De tal manera que, si dichos cambios estructurales pudieran ser detectados antes de que se produzca la formación de tumores, sería posible una detección precoz más efectiva.

En este sentido, Mulett *et al.* en 2016, así como González-Correa *et al.* en 2019 (11,12), reportaron estudios prometedores respecto al uso de la BIE bajo el concepto de cancerización de campo, en los cuales, mediante la medición en el recto, se pudieron establecer correlaciones de las propiedades eléctricas pasivas del tejido con algunas enfermedades del colon, incluyendo el CCR. Por ello, en esta revisión se presenta la literatura relevante relacionada con la BIE y la cancerización de campo, aplicadas al CCR, con miras al desarrollo de nuevos métodos de detección y diagnóstico, que podrían contribuir en un futuro a la disminución de los altos índices de la enfermedad en Colombia y el mundo.

**Tabla 1.** Incidencia y mortalidad por CCR de 0 a 84 años. Colombia, 1984, 2012 y 2020

Año	1984			2012			2020					
	Indicador	TEE x 10 <sup>5</sup>	Riesgo acumulado (%)	Puesto	Indicador	TEE x 10 <sup>5</sup>	Riesgo acumulado (%)	Puesto	Indicador	TEE x 10 <sup>5</sup>	Riesgo acumulado (%)	Puesto
<b>Mujer</b>												
Incidencia	6,2	1,2	9	15,4	3,5	3	15,6	3,48	2			
Mortalidad	4,0	1,1	7	4,7	1,3	6	7,1	1,87	2			
<b>Hombre</b>												
Incidencia	9,9	1,8	4	16,3	3,7	3	16,3	3,63	3			
Mortalidad	4,2	1,1	6	5,9	1,5	4	7,7	2,01	4			

TEE: Tasa estandarizada por edad

Fuente: Globocan (1,2).

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Web of Science (WOS) y Scopus, en inglés, empleando los términos “field effect”, “field cancerization” y “field carcinogenesis”, vinculados con la palabra AND a los términos “colorectal”, “rectal” y “colon”, en título, abstract y palabras clave. Se encontraron 372 artículos, de los cuales se eliminaron 85 repeticiones, y quedaron 287 para su consideración. Posterior a esto, con base en los títulos, se realizó un proceso de calificación por cada uno de los autores, de la siguiente manera: 0 (sin relevancia para el tema), 1 (posible relevancia) y 2 (relevante). Una vez calificados, se sumaron los valores dados por cada autor. Las publicaciones con una puntuación mayor o igual a 4 se seleccionaron para la lectura del texto completo; quedaron 44 artículos para su revisión exhaustiva. Además, se complementó la revisión con una búsqueda actualizada de la distribución poblacional del CCR.

## Cáncer colorrectal y técnicas de detección

El CCR tiene una etiología heterogénea y es considerado un marcador de desarrollo socioeconómico, en el que los factores genéticos son una pequeña causa de su aparición; la mayoría son de origen esporádico y principalmente atribuibles a factores de riesgo ambientales modificables, como obesidad, consumo de alcohol y cigarrillo, inactividad física y dieta (13). Además, en sus primeras etapas se manifiesta con una disbiosis de la microbiota gastrointestinal (14). Gerstung *et al.* (15) señalan cómo, en el desarrollo de tumores malignos, se producen cambios en el genoma a lo largo de la vida, con eventos que ocurren en paralelo con los procesos normales de envejecimiento del individuo y que, al parecer, se inician varias décadas antes del diagnóstico de dichos tumores. El CCR tiene este tipo de progresión lenta que, si se detecta en etapas tempranas, tendrá un mejor pronóstico para su curación.

Para reducir la creciente carga global del CCR, hay distintos programas para la prevención primaria, la tamización, el diagnóstico y tratamiento, tal como el sugerido por la Guía de Práctica Clínica No. GPC-2013-20 del Ministerio de Salud y Protección Social (3). Respecto a la tamización, hay métodos invasivos y no invasivos con distintos niveles de sensibilidad

y especificidad (16). Los primeros incluyen la colonoscopia, la cual es considerada el estándar de oro, y la sigmoidoscopia flexible, que permiten la visualización directa de un pólipo colónico o neoplasia avanzada y tienen la ventaja de que se puede obtener una muestra para hacer biopsia del tejido, e incluso, permite la extracción de pólipos y la resección de tejido maligno. Adicionalmente, la colonoscopia cuenta con altas sensibilidad y especificidad (16,17). En cuanto a las técnicas no invasivas, se encuentran la sangre oculta en heces tipo guayaco (SOHG) y tipo inmunquímica (SOHI), las pruebas multiblancas de ADN (MT-sDNA) en heces, la colonografía por tomografía axial computarizada (CTC) y el colon por enema (16). Estas pruebas, al no ser invasivas, resultan atractivas para tamización. Adicionalmente, se han desarrollado pruebas serológicas basadas en el biomarcador molecular SEPT9 (18), tales como la Epi proColon® (16) y ColoVantage® (19), las cuales han abierto nuevas posibilidades para tamización. Sin embargo, mientras su uso y adherencia no sean extendidos, sus costos seguirán siendo más altos que los de las otras técnicas.

Respecto a su desempeño, en 2020 se informó que las técnicas mencionadas ofrecen una disminución en la incidencia y mortalidad, a excepción de las pruebas basadas en el SEPT9, debido a que no hay suficiente evidencia para determinar su efectividad. Sin embargo, no hay estudios comparativos que permitan afirmar que alguna técnica sea superior a otra. No obstante, los resultados de algunas simulaciones muestran que el mejor desempeño lo brindan la colonoscopia y la CTC (17).

A pesar de los avances, es necesario desarrollar innovaciones que permitan mayor aceptación, con mejores niveles de sensibilidad y especificidad, que complementen las técnicas actuales, tales como las innovaciones de inteligencia artificial que se han desarrollado para la colonoscopia (17). Además, en países de bajos ingresos no hay la disponibilidad de muchas técnicas (16), por lo cual resulta importante la adaptación y desarrollo de nuevas herramientas para mejorar las capacidades de detección a un menor costo. Actualmente, en estos países, donde es importante la optimización de recursos, se emplean técnicas de tamización en población asintomática, previas a la colonoscopia, mediante las pruebas más eficientes disponibles, como la SOHG y SOHI, gracias a que han demostrado su capacidad para la reducción de la incidencia y la mortalidad (3), teniendo en cuenta además si la técnica es útil para la detección de lesiones premalignas.

## Efecto de campo carcinogénico y su estudio en el cáncer colorrectal (CCR)

La “cancerización de campo”, también conocida como “efecto de campo carcinogénico”, fue propuesta por Slaughter *et al.* en una investigación publicada en 1953 (7), basados en la evidencia de la aparición de múltiples tumores primarios en la piel y en el tracto aerodigestivo. Hoy en día, los estudios basados en este concepto abarcan otros tipos de cáncer (20), incluyendo el CCR (6,21).

Este concepto está relacionado con el desarrollo de cambios en la estructura del tejido, predominantemente de tipo epigenético, en áreas relativamente extensas de un órgano, que pueden conducir a la predisposición para el desarrollo de tumores y posteriormente desencadenar un cáncer. Esta teoría plantea que dichos cambios son progresivos en el tiempo y se generan por la exposición crónica a factores o agentes carcinogénicos, como el consumo de tabaco, la exposición a los rayos UV y a otros agentes químicos. Esta exposición prolongada conduce al desarrollo de alteraciones que pasan inadvertidas antes de la aparición de lesiones, es decir, antes de que se presenten evidencias fenotípicas, tales como lesiones premalignas, displasia y posteriormente el carcinoma *in situ* (10). Adicionalmente, la manifestación extendida espacialmente en un órgano o en todo el organismo y su prolongación en el tiempo, podría explicar la aparición de tumores sincrónicos, los cuales son recurrentes, de mal pronóstico y con baja efectividad ante tratamientos como la resección y la radioterapia (7).

Con miras a demostrar la cancerización de campo para su aplicación en tamización, diagnóstico y tratamiento, se han llevado a cabo investigaciones de técnicas ópticas, las cuales se han centrado en la detección de cambios ultraestructurales a nivel celular, siguiendo una estrategia de evaluación de tejido tumoral, tejido adyacente, no adyacente y sano. Los cambios ultraestructurales se definen como aquellos que se encuentran por debajo de la capacidad de resolución de un microscopio óptico convencional, el cual está limitado, en el mejor de los casos, a los 200 nm. Es decir, que dichos cambios son de orden nanoscópico y están relacionados con la arquitectura intracelular, por lo cual su detección podría revelar distintas alteraciones de tipo epigenético que ocurren en la célula durante el proceso de evolución del cáncer, incluyendo las fases iniciales, en las cuales no se presentan aún cambios microscópicos (22). Para detectar estas ultraestructuras se utilizan técnicas

de dispersión, retrodispersión y de reflectancia de la luz con el fin de reconstruir imágenes basadas en patrones de intensidad. Entre las técnicas que se han desarrollado y utilizado para la investigación de la cancerización de campo en CCR se encuentran la espectroscopia de onda parcial (PWS, por sus siglas en inglés) (18,23), la tomografía de espectroscopia óptica inversa (ISOCT, por sus siglas en inglés) (24), la retrodispersión de baja coherencia mejorada (LEBS, por sus siglas en inglés) (24,25) y la espectroscopia activada por polarización (26,27). Los niveles de resolución de estas técnicas permiten observar cambios en las organelas, como el citoesqueleto, los ribosomas, la mitocondria, la estructura de la cromatina, complejos macromoleculares y separación intercelular (18,25). También cabe destacar la técnica de espectroscopia de masas de imágenes de ionización y desorción asistida por matriz (MALDI-MSI, por sus siglas en inglés), que, sin ser una técnica óptica, ha sido utilizada para el estudio del campo de cancerización en CCR (28).

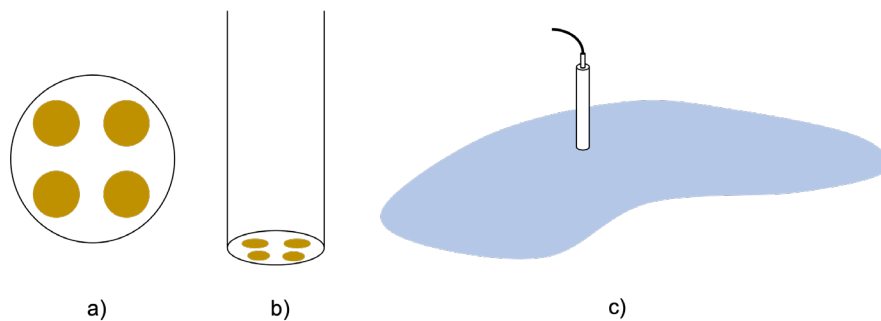
En 2009, mediante LEBS, se evaluaron muestras de biopsias en el recto de pacientes con lesiones en el colon proximal y distal, y se propuso un biomarcador basado en la combinación lineal de los cuatro parámetros de la técnica (ancho de banda, amplitud, pendiente y coeficiente de decaimiento), el cual mostró diferencias significativas entre pacientes sanos, lesiones en el colon proximal y en el distal, e incluso mostró diferencias significativas entre las dos zonas en las que se localizó el tumor (24). En 2010, mediante la medición *in vivo* del contenido de oxihemoglobina (OHb) en la mucosa del tejido rectal, se logró determinar la existencia de diferencias estadísticas significativas entre el contenido de OHb en presencia de neoplasias avanzadas en la zona proximal del colon, con respecto del tejido sano, y son mayores cuando la enfermedad está presente. Esto es de gran relevancia, ya que permitiría, mediante mediciones en el recto, la detección temprana de cáncer de colon proximal, el cual es más común en mujeres y no es posible detectarlo en procedimientos como la sigmoidoscopia (26). Posteriormente, se publicó un trabajo sobre mediciones con la técnica PWS en muestras de tejido rectal, extraídas de personas sanas y pacientes con diferentes grados de lesión. En dicho estudio se encontró que el parámetro  $L_d$  (fuerza del desorden, o *disorder strenght*, en inglés) presenta diferencias estadísticas significativas al comparar tejido sano con diferentes grados de lesión, mostrando además una correlación positiva con el grado de la lesión, así como sensibilidad ante lesiones en las zonas distal y proximal del colon, pero sin diferencias estadísticas entre estas últimas (18). En otro estudio se revisó la técnica ISOCT

para la evaluación del tejido epitelial y del estroma, a partir de muestras obtenidas por biopsias de recto aparentemente sanas; se encontró alteración de algunos parámetros ópticos, a partir de los cuales se determinaron tres propiedades ultraestructurales ( $D$ : factor de forma,  $L_n$ : escala de longitud y  $A_n$ : amplitud de las fluctuaciones del índice de refracción) que presentaron diferencias estadísticas y correlaciones con la presencia de pólipos, adenomas y adenomas avanzados en el colon (29). Finalmente, en 2018, mediante la evaluación de PWS en tejido rectal, se estableció la correlación del parámetro óptico  $L_d$  con distintos niveles de riesgo de cáncer CCR, así como con la presencia de adenomas y adenomas avanzados, basados en los cambios ultraestructurales de la cromatina (23).

### Bioimpedancia eléctrica en el estudio del cáncer colorrectal (CCR)

La BIE es una técnica que permite la medición de la impedancia eléctrica de un tejido biológico, mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna, de baja intensidad y la medición de su

respuesta en voltaje, ya sea en una o en varias frecuencias (30). A partir de allí se obtienen la resistencia ( $R$ ), la reactancia ( $X$ ), la magnitud ( $\bar{Z}$ ) y el ángulo de fase ( $\varphi$ ), los cuales dependen de las propiedades eléctricas pasivas del tejido, así como de su estructura. En la bioimpedancia eléctrica hay varias ramas entre las cuales se pueden mencionar el análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés), la espectroscopia de bioimpedancia eléctrica (EBIE) y la tomografía de impedancia eléctrica (EIT, por sus siglas en inglés) (5). Mediante la BIE es posible determinar las propiedades eléctricas de un tejido, un órgano, un segmento corporal o su totalidad, lo cual ha permitido el desarrollo de aplicaciones para la detección de algunos tipos de cáncer (de piel, de cuello uterino, de esófago, entre otros) (5), para la determinación de la composición corporal de un individuo (31), así como para la detección de algunas enfermedades diferentes al cáncer (5). Para el cálculo de la BIE en un tejido o en un órgano se realizan mediciones puntuales con sondas de 4 electrodos de oro, los cuales hacen contacto de manera superficial con el tejido, sin penetrarlo, tal como se ilustra en la figura 1. Esta técnica tiene las ventajas de ser mínimamente invasiva, de bajo riesgo, dado que no se realizan punciones, a un costo relativamente bajo y de fácil manejo.



**Figura 1.** Imagen de la sonda para medición de BIE de tipo puntual. a) disposición de los electrodos, b) vista lateral de la sonda, c) ilustración de una medición superficial.

Respecto al CCR, se han llevado a cabo un gran número de investigaciones relacionadas con BIA, en su gran mayoría con la evaluación del estado nutricional de personas que padecen la enfermedad (32-34), ya que mediante esta técnica es posible determinar la masa grasa, la masa libre de grasa, el agua corporal total, el agua extracelular y el agua intracelular, así como también el ángulo de fase, los cuales dependen de las propiedades eléctricas y de la estructura del organismo, de su composición, del estado de maduración, de su nivel de hidratación, de la edad, del sexo, de la raza y la condición física (32), y pueden estar relacionados con la respuesta del paciente ante la enfermedad. Adicionalmente, hay evidencia de que la obesidad, especialmente la acumulación de grasa abdominal, es un factor de riesgo para el desarrollo del CCR, lo cual ha sido evaluado mediante el uso de esta técnica (34).

En cuanto al ángulo de fase ( $\varphi$ ), se ha encontrado que es un marcador pronóstico en varias condiciones clínicas: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la cirrosis hepática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hemodiálisis, la sepsis, el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas y el cáncer de mama (5,35). Específicamente en CCR algunos artículos han evaluado el pronóstico de supervivencia mediante la medición del ángulo de fase (35,36). En ellos se han establecido umbrales cercanos a  $5^\circ$ , teniendo que para valores menores al umbral el pronóstico de supervivencia es bastante bajo y para valores mayores mejora notablemente. De hecho, Gupta *et al.* (37) reportaron una media de 8 meses de vida en pacientes con ángulos menores a  $5,7^\circ$  y de 40 meses para ángulos mayores a dicho umbral. Por otra parte, se ha evaluado la correlación del mencionado ángulo con el estado nutricional, el cual se ha asociado a complicaciones y mal pronóstico de pacientes sometidos a cirugías (38), se ha establecido su correlación con el estado muscular en pacientes con CCR (39) y, recientemente, se ha podido determinar que este parámetro es sensible a la variación de aspectos clínicos como la edad, el tiempo de estancia hospitalaria, la gravedad de las complicaciones y la quimiotoxicidad (40).

Respecto a la caracterización eléctrica del tejido del colon y el recto, son pocos los estudios reportados, y en su mayoría se han llevado a cabo en muestras de tejido *ex vivo* y en modelos animales. Efectivamente, en la búsqueda realizada en esta revisión, solo se encontraron documentadas dos investigaciones que han llevado a cabo mediciones de BIE *in vivo* sobre tejido rectal en humanos. Entre las investigaciones realizadas *ex vivo* y en modelo animal, en 1987 se informó el estudio de la resistencia transepitelial en tejido de colon de ratones, mediante la medición de impedancia. Allí se logró identificar la disminución de la resistencia en función del tiempo de exposición a un agente cancerígeno, detectando incluso variaciones en este parámetro antes de que se evidenciaran alteraciones por microscopía electrónica y óptica (41). Posteriormente, en 1999, se evaluó la resistencia transepitelial en muestras de tejido colorrectal humano y en muestras de ratones tratados con sustancias cancerígenas (42); en este estudio, al igual que en Davies *et al.* (41), se mostró que la formación del cáncer conduce a un aumento de la permeabilidad del epitelio colónico, causando una disminución de su función de barrera.

Otros estudios, llevados a cabo en modelo animal, han evaluado la viabilidad de la espectroscopia de BIE para la detección de diferentes grados de displasia (43), la

correlación entre la impedancia transmural y diferentes niveles de inflamación en colitis ulcerativa (44), así como el desarrollo de nuevas técnicas y la prueba de prototipos, con el objetivo de implementarlos para complementar los métodos actuales de endoscopia para mediciones *in vivo*, tales como el desarrollo de sondas con sensor de presión (45) y equipos y sondas de medición compatibles con los equipos de endoscopia disponibles en el comercio (46,47).

Entre tanto, en 2017 (48), se reportó la evaluación de tejido colorrectal *ex vivo* para la detección de CCR, haciendo uso de un equipo Zedscan de Zilico Ltd, diseñado para mediciones de cáncer de cuello uterino, con el cual analizan la parte real del espectro de BIE. Allí se evaluaron 22 muestras obtenidas mediante cirugía en pacientes con CCR en estado avanzado. Los resultados mostraron diferencias estadísticas significativas entre los espectros de bioimpedancia del tejido tumoral y el tejido de apariencia normal, a una distancia de 10 cm del tumor. En cuanto a la caracterización *in vivo*, se encontraron dos investigaciones en las cuales se realizaron mediciones en colon de la parte real del espectro de BIE, en pacientes sometidos a colonoscopia total. En uno de ellos (11), se llevó a cabo un estudio inicial con 17 pacientes, y se logró establecer una correlación significativa entre el valor medio de la impedancia eléctrica del tejido rectal y el diagnóstico de colitis por derivación. En el segundo estudio (12), se realizaron mediciones en 77 pacientes y se estableció que el parámetro del modelo de cole-cole  $\rho_0$  "(resistividad a frecuencia cero)", permite discriminar entre cinco subgrupos de pacientes (normal, pólipos, diverticulitis, colitis y cáncer). Por otra parte, el parámetro  $\tau$  (o constante de tiempo, relacionado con el estado estructural y funcional de las membranas celulares) mostró diferencias significativas entre pacientes normales y pacientes con alguna de las enfermedades analizadas en el estudio (pólipos, diverticulitis y cáncer). Además, esta última investigación planteó que la relación entre las mediciones de BIE en el recto y enfermedades en el colon es una evidencia del efecto de campo carcinogénico.

Los resultados de los estudios mencionados muestran que la bioimpedancia, tanto BIA como EBIE, son de gran impacto para el estudio del CCR y tienen un alto potencial para el desarrollo de nuevas alternativas de detección temprana. Concretamente, en relación con la EBIE, se vislumbra el desarrollo de nuevas técnicas menos invasivas y enfocadas en el concepto del efecto de campo carcinogénico.

## Discusión

Dado que todo tipo de cáncer, de manera general, y el CCR, de manera particular, son de alto impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de las personas, resulta de gran importancia el desarrollo de nuevo conocimiento que permita entender los mecanismos de la enfermedad, el cual conducirá al surgimiento de nuevas técnicas para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento. Uno de los mecanismos que se ha identificado desde hace algunas décadas y que en los últimos 20 años ha ganado un espacio importante en el estudio del cáncer, es la “cancerización de campo”, el cual se ha venido aplicando en diversas investigaciones para la detección del CCR. Este mecanismo ha sido ampliamente demostrado mediante técnicas ópticas, que han revelado cómo, en tejidos aparentemente normales a nivel histológico, se presentan alteraciones ultraestructurales relacionadas con variaciones en las organelas, incluyendo la estructura de la cromatina. Esta detección, a escala nanoscópica, podría ser muy relevante para la tamización, ya que permitiría tomar decisiones antes de que se presenten cambios fenotípicos. Además, los estudios por técnicas ópticas a la luz del campo de la cancerización han mostrado que puede ser posible la detección a distancia de la enfermedad, dado que, mediante mediciones en recto, se han obtenido correlaciones con la presencia de tumores en la zona proximal del colon. De tal manera que, en un futuro, podrían ser posibles la tamización y el diagnóstico del CCR mediante la intervención con anoscopio, que resultaría menos invasivo, con menor riesgo y requeriría un menor nivel de preparación del que se requiere para una colonoscopia o sigmoidoscopia.

En este mismo sentido, los resultados obtenidos por Mullett *et al.* (11) y González Correa *et al.* (12), en cuanto al uso de la EBIE, bajo el lente del concepto de la cancerización de campo, han mostrado que, con mediciones de la resistencia del espectro de bioimpedancia en tejido rectal, es posible obtener información de la ocurrencia de enfermedades en el colon, entre ellas el CCR, de manera similar a los resultados que presentan las técnicas ópticas. Esto, debido a que la BIE es sensible a los cambios ultraestructurales de los tejidos. De manera que la BIE podría ser una alternativa de detección del CCR que podría complementar los programas de tamización y diagnóstico actuales. Sin embargo, se requieren más investigaciones al respecto, ya que la literatura en este sentido es muy limitada y estos estudios no tuvieron en cuenta la medición

de la parte imaginaria de la bioimpedancia ni de su magnitud y fase, las cuales pueden brindar mayor información acerca del comportamiento del tejido y su relación con la enfermedad.

## Referencias

1. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today [internet]. [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Over Time [internet]. [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/bars?sexes=1\\_2&sort-by=value2&mode=cancer](https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/bars?sexes=1_2&sort-by=value2&mode=cancer)
3. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto [internet]. 2013 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-completa-ca-colon.pdf>
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021 [internet]. 2012 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal\\_ControlCancer\\_2012-2021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf)
5. González-Correa CA. Clinical applications of electrical impedance spectroscopy. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. Bioimpedance in biomedical applications and research. Cham: Springer International Publishing; 2018. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_10)
6. Park SK, Song CS, Yang HJ, Jung YS, Choi KY, Koo DH, *et al.* Field cancerization in sporadic colon cancer. *Gut Liver*. 2016;10(5):773-80. <https://doi.org/10.5009/gnl15334>
7. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:5%3C963::AID-CNCR2820060515%3E3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5%3C963::AID-CNCR2820060515%3E3.0.CO;2-Q)
8. Holm K. Genetic and epigenetic characterisation of breast tumours [internet] [Doctoral Thesis (compilation), Breastcancer-genetics]. [Division of Oncology, Department of Clinical Sciences, Lund]; 2011 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://lup.lub.lu.se/search/ws/files/4272671/1938075.pdf>
9. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(1):19-33. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.102>
10. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Research*. 2003;63(8):1727-30. PMID: [12702551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702551/)
11. Mullett-Vásquez E, González-Correa CA, Miranda-Mercado DA, Osorio-Chica M, Dussan-Lubert C. In vivo electrical-impedance spectroscopy (EIS) readings in the human rectum. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. II Latin American Conference on Bioimpedance. Singapore: Springer; 2016. p. 68-71. (IFMBE Proceedings). [https://doi.org/10.1007/978-981-287-928-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-287-928-8_18)

12. González-Correa CA, Mulett-Vásquez E, Osorio-Chica M, Dussán-Lubert C, Miranda D. Rectal electrical bio-impedance spectroscopy in the detection of colorectal anomalies associated with cancer. *J Physics: Conference Series*. 2019;1272(1):012012. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1272/1/012012>
13. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: Impact and future directions. *J Nutr*. 2020;150(4):663-71. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
14. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):676-713. <https://doi.org/10.3390/cancers5020676>
15. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentre S, González S, Rosebrock D, *et al.* The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 2020;578:122-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1907-7>
16. Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5086. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5086>
17. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418-32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.043>
18. Damania D, Roy HK, Subramanian H, Weinberg DS, Rex DK, Goldberg MJ, *et al.* Nanocytology of rectal colonocytes to assess risk of colon cancer based on field cancerization. *Cancer Research*. 2012;72(11):2720-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3807>
19. Berg M, Søreide K. genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. *Internat J Molecular Sci*. 2011;12(12):9426-39. <https://doi.org/10.3390/ijms12129426>
20. Gadaleta E, Thorn GJ, Ross-Adams H, Jones LJ, Chelala C. Field cancerization in breast cancer. *J Pathol*. 2022;257(4):561-74. <https://doi.org/10.1002/path.5902>
21. Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, Dvorak K, Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers. *Cancer Lett*. 2008;260(1-2):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.11.027>
22. Subramanian H, Pradhan P, Liu Y, Capoglu IR, Li X, Rogers JD, *et al.* Optical methodology for detecting histologically unapparent nanoscale consequences of genetic alterations in biological cells. *Proceed Nat Acad Sci*. 2008;105(51):20118-23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804723105>
23. Gladstein S, Damania D, Almassalha LM, Smith LT, Gupta V, Subramanian H, *et al.* Correlating colorectal cancer risk with field carcinogenesis progression using partial wave spectroscopic microscopy. *Cancer Med*. 2018;7(5):2109-20. <https://doi.org/10.1002/cam4.1357>
24. Roy H, Turzhitsky V, Kim Y, Goldberg M, Watson P, Rogers J, *et al.* Association between rectal optical signatures and colonic neoplasia: Potential applications for screening. *Cancer Res*. 2009;69:4476-83. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4780>
25. Mutyal N, Radosevich A, Tiwari A, Stypula-Cyrus Y, Wali R, Kunte D, *et al.* Biological mechanisms underlying structural changes induced by colorectal field carcinogenesis measured with low-coherence enhanced backscattering (LEBS) spectroscopy. *PLoS one*. 2013;8:e57206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057206>
26. Roy HK, Gomes AJ, Ruderman S, Bianchi LK, Goldberg MJ, Stoyneva V, *et al.* Optical measurement of rectal microvasculature as an adjunct to flexible sigmoidoscopy: Gender-specific implications. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(7):844-51. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0254>
27. Gomes AJ, Ruderman S, Backman V, Dela Cruz M, Wali RK, Roy HK. In vivo measurement of the shape of the tissue-refractive-index correlation function and its application to detection of colorectal field carcinogenesis. *J Biomed Opt*. 2012;17(4):047005. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.4.047005>
28. Mirnezami R, Spagou K, Vorkas PA, Lewis MR, Kinross J, Want E, *et al.* Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-MSI) reveals novel cancer-associated field effects. *Molecular Oncol*. 2014;8(1):39-49. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.08.010>
29. Yi J, Radosevich A, Stypula-Cyrus Y, Mutyal N, Azarin S, Siegler E, *et al.* Spatially resolved optical and ultrastructural properties of colorectal and pancreatic field carcinogenesis observed by inverse spectroscopic optical coherence tomography. *J Biomed Optics*. 2014;19:36013. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.19.3.036013>
30. Bertemes-Filho P. Electrical impedance spectroscopy. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. *Bioimpedance in biomedical applications and research*. Cham: Springer International Publishing; 2018 [internet] [citado: 2022 oct 4]. p. 5-27. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_2)
31. González-Correa CH. Body composition by bioelectrical impedance analysis. En: *Bioimpedance in biomedical applications and research*. [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [internet] [citado: 2023 mar 6]. p. 219-41. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_11)
32. Raeder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, *et al.* Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):292-300. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.028>
33. Bärebring L, Kværner AS, Skotnes M, Henriksen HB, Skjetne AJ, Henriksen C, *et al.* Use of bioelectrical impedance analysis to monitor changes in fat-free mass during recovery from colorectal cancer—a validation study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;40:201-7. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.021>
34. MacLinnis RJ, English DR, Hopper JL, Haydon AM, Gertig DM, Giles GG. Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):553-9. PMID: 15066919
35. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:1634-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-37>
36. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association between nutrition status and survival in elderly patients with colorectal cancer. *Nutrit Clin Pract*. 2017;32(5):658-63. <https://doi.org/10.1177/0884533617706894>
37. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1634-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1634>



38. Nishiyama VKG, Albertini SM, de Moraes CMZG, de Godoy MF, Netinho JG. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arch Gastroenterol.* 2018;55(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-85>
39. Souza NC, Avesani CM, Prado CM, Martucci RB, Rodrigues VD, de Pinho NB, *et al.* Phase angle as a marker for muscle abnormalities and function in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4799-806. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.013>
40. Han S, Bae JH, Lee CS, Al-Sawat A, Park SJ, Lee HJ, *et al.* Serial measurements of body composition using bioelectrical impedance and clinical usefulness of phase angle in colorectal cancer. *Nutr Clin Pract.* 2022;37(1):153-66. <https://doi.org/10.1002/ncp.10754>
41. Davies RJ, Joseph R, Kaplan D, Juncosa RD, Pempinello C, Asbun H, *et al.* Epithelial impedance analysis in experimentally induced colon cancer. *Biophysical J.* 1987;52(5):783-90. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(87\)83272-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(87)83272-1)
42. Soler AP. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis.* 1999;20(8):1425-32. <https://doi.org/10.1093/carcin/20.8.1425>
43. Sabuncu AC, Shen J, Zaki MH, Beskok A. Changes in the dielectric spectra of murine colon during neoplastic progression. *Biomed Physics Engin Express.* 2018;4(3):035003. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aad81>
44. Payne SC, Alexandrovics J, Thomas R, Shepherd RK, Furness JB, Fallon JB. Transmural impedance detects graded changes of inflammation in experimental colitis. *Royal Soc Open Sci.* 2020;7(2):191819. <https://doi.org/10.1098/rsos.191819>
45. Ruiz-Vargas A, Ivorra A, Arkwright JW. Design, construction and validation of an electrical impedance probe with contact force and temperature sensors suitable for in-vivo measurements. *Scientific Rep.* 2018;8(1):14818. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33221-4>
46. Ruiz-Vargas A, Arkwright JW, Ivorra A. A portable bioimpedance measurement system based on Red Pitaya for monitoring and detecting abnormalities in the gastrointestinal tract. En: 2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES). IEEE; 2016. p. 150-4. <https://doi.org/10.1109/IECBES.2016.7843433>
47. Nguyen KT, Kim HY, Park JO, Choi E, Kim CS. Tripolar electrode electrochemical impedance spectroscopy for endoscopic devices toward early colorectal tumor detection. *ACS Sensors.* 2022;7(2):632-40. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02571>
48. Pathiraja A, Ziprin P, Shiraz A, Mirnezami R, Tizzard A, Brown B, *et al.* Detecting colorectal cancer using electrical impedance spectroscopy: An ex vivo feasibility study. *Physiol Measur.* 2017;38(6):1278-88. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa68ce>