# ESPECTROSCOPIA DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA (EBIE) PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA (FM)

**EVELYN COLINA GALLO**

**Tesis de Doctorado presentada como requisito parcial para optar al título de Doctor (PhD) en Ciencias Biomédicas**

**Director: Carlos Augusto González Correa MD Ph.D.**
**Co-Director: David Alejandro Miranda Mercado Ph.D.**

**UNIVERSIDAD DE CALDAS**
**4 DE DICIEMBRE DE 2016**

## Resumen

**Introducción**: la fibromialgia (FM) es considerada un problema de salud pública en mujeres, cuyo síntoma más común es el dolor musculoesquelético crónico generalizado, acompañado de hipersensibilidad a la palpación, fatiga, alteraciones del sueño, cognitivas y del estado del ánimo. Afecta predominantemente a mujeres en edad media y su prevalencia aproximada a nivel mundial es del 2%. Su diagnóstico y manejo se hacen difíciles por cuanto aún no existe ningún método objetivo de ayuda diagnóstica y su presencia sólo se establece mediante criterios clínicos, con un alto grado de subjetividad. El presente trabajo se realizó bajo la premisa de que los cambios musculares asociados a FM, tales como atrofia muscular, alteraciones en la microcirculación y alteraciones mitocondriales, entre otros, podrían afectar las propiedades eléctricas pasivas del músculo.

**Métodos**: se examinaron 24 mujeres con FM, usando para el diagnóstico los criterios de 1999 y de 2011 del Colegio Americano de Reumatología, y 21 controles sin FM. En todos los sujetos se midió la resistencia eléctrica del tercio medio del brazo, usando un equipo de Análisis de Bioimpedancia Eléctrica (ABE) marca Xitron Technologies modelo 4000B, colocando los electrodos de corriente en mano y pie, y los de voltaje en la parte ventral del brazo, con una separación de 0.1 m entre sí. Mediante mediciones antropométricas se estimaron las áreas transversales de la dermis, el tejido adiposo subcutáneo, el músculo y el hueso, en el punto medio del brazo. Se calculó la resistencia eléctrica ofrecida por el tejido muscular con la fórmula $\frac{1}{R_{Total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \cdots + \frac{1}{R_n}$; con los valores volumétricos y de resistencia estimados, se calculó la resistividad de la musculatura braquial a 5 kHz.

Para corroborar los cálculos de área muscular determinados por antropometría se compararon con los resultados obtenidos por tomografía axial computarizada (TAC), en un subgrupo de sujetos (13 FM, 10 control).

A partir de los espectros de impedancia obtenidos en el rango de frecuencias del equipo (5 kHz - 1 MHz), se obtuvieron los parámetros del modelo Cole-Cole ($R_0$, $R\infty$, $\tau$ y α), mediante la utilización del algoritmo descrito por Miranda *et al.*, (2008).

Se compararon las medias de los datos obtenidos en los dos grupos de estudio utilizando la prueba *t* de Student o la prueba de Wilcoxon. Para el parámetro α se realizó además la curva ROC.

**Resultados**: la media de los valores calculados para la resistividad específica aparente de la musculatura braquial a 5 kHz fue 1.9 ± 0.3 en sujetos con FM y 2.1 ± 0.4 Ωm en el grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p$ = 0.18). De los valores de los parámetros del Modelo Cole-Cole, sólo α (alfa) muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p$ = 0.008) entre los dos grupos. El área bajo la curva ROC obtenida para el parámetro α fue 0.73. El punto de corte con mayor sensibilidad (81%) y especificidad (70%) se situó en 0.17. Es decir que valores por debajo de 0.17 se considerarían normales (con un error de 0.05 y una potencia del 80%).

**Discusión**: los valores de resistividad muscular obtenidos en este estudio están dentro de lo reportado en la literatura. La hipótesis de que los cambios documentados en el músculo fibromiálgico, como atrofia de fibras musculares, disminución en la microcirculación, entre otros, podía producir cambios en la resistividad muscular no fue apoyada por los datos experimentales. Las diferencias observadas en el parámetro α pueden correlacionarse con las alteraciones mitocondriales y con la disminución en la producción de ATP reportados en sujetos con FM. La disminución de ATP

afecta el funcionamiento de la bomba $Na^+$-$K^+$, y el parámetro α puede reflejar un comportamiento predominantemente resistivo de la membrana celular en sujetos con FM.

**Conclusiones**: el parámetro α, del modelo de Cole-Cole, emerge como un posible candidato para ser utilizado como biomarcador en FM. Sin embargo, esta hipótesis debe ser confirmada a través de estudios con mayor número de participantes y se deben esclarecer los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

**Recomendaciones**: a partir de los resultados obtenidos en el presente estudio, se sugiere: a) realizar nuevos estudios con un número mayor de participantes; b) analizar otros grupos musculares como el trapecio; c) explorar el músculo en reposo, durante la contracción muscular y pos contracción; d) considerar otros modelos eléctricos.

## Abstract

**Introduction:** fibromyalgia (FM) is considered a public health problem in women; the most common symptom is chronic generalized musculoskeletal pain, accompanied by hypersensitivity to palpation, fatigue, sleep, cognitive and mood disorders. It predominantly affects middle-aged women and its approximate prevalence worldwide is 2%. Their diagnosis and management become complicated because, there is no objective method of diagnostic help yet and their presence is only established by clinical criteria, with a high degree of subjectivity. The present work was carried out under the premise that the muscular changes associated with FM, such as muscular atrophy, alterations in the microcirculation and mitochondrial alterations, among others, could affect the passive electrical properties of the muscle.

**Methods:** 24 women with FM were examined, using the 1999 and 2011 criteria of the American College of Rheumatology, and 21 controls without FM. In all subjects, the electrical resistance of the middle arm third was measured using an Electrical Bioimpedance Analysis (ABE) equipment, Xitron Technologies model 4000B, placing current electrodes in hand and foot, and voltage in the ventral part of the arm, with a separation of 0.1 m from each other. The transverse areas of the dermis, the subcutaneous adipose tissue, the muscle and the bone were estimated by the anthropometric measurements at the midpoint of the arm. The electrical resistance offered by muscle tissue was calculated using the formula: $\frac{1}{R_{Total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \cdots + \frac{1}{R_n}$ with estimated volumetric and resistance values, the resistivity of the brachial muscles at 5 kHz was calculated.

To corroborate the muscular area calculations determined by anthropometry were compared with the results obtained by computed axial tomography (CT), in a subgroup of subjects (13 FM, 10 controls).

From the impedance spectra obtained in the frequency range of the equipment (5 kHz - 1 MHz), the parameters of the Cole-Cole model (R0, R∞, $\tau$ and α) were obtained by using the algorithm described by Miranda *et al.*, (2008).

The means of the data obtained in the two study groups were compared using Student's t-test or Wilcoxon test. For α parameter, the ROC curve was also performed.

**Results:** the average of calculated values for the apparent specific resistivity of the brachial musculature at 5 kHz was 1.9 ± 0.3 in subjects with FM and 2.1 ± 0.4 Ωm in the control group. No statistically significant differences were found (p = 0.18). From the values of the parameters of the Cole-Cole Model, only α (alpha) shows a statistically significant difference (p = 0.008) between the two groups. The area under the ROC curve obtained for parameter α was 0.73. The cut point with the highest sensitivity (81%) and specificity (70%) was set at 0.17. That is, values below 0.17 would be considered normal (with an error of 0.05 and a power of 80%)

**Discussion:** The values of muscular resistivity obtained in this study are within the reported in the literature. The hypothesis that the changes documented in fibromyalgia muscle, muscle fiber atrophy, decreased microcirculation, among others, could cause changes in muscle resistivity did not support by experimental data. The observed differences in α parameter might correlate with mitochondrial disorders and decreased ATP production in FM reported. The decrease of ATP affects the operation of the $Na^+$ - $K^+$ pump and the alpha parameter may reflect a predominantly resistive behavior of the cell membrane in subjects with FM.

**Conclusions:** the parameter α emerges as a possible candidate to be used as a biomarker in FM. However, this hypothesis should be confirmed in

studies with larger numbers of patients and should be further confirmed the possible pathophysiological correlations.

**Recommendations:** from the results obtained in this study, it is suggested: a) further studies with larger numbers of participants; b) analyze other muscle groups like the trapeze; c) explore the muscle at rest and during muscle contraction, and after contraction; d) consider other electric models.

## Dedicatoria

A mi amado esposo, por la compañía, el apoyo, la paciencia, la fe y el amor incondicionales.

**Agradecimientos**

A la Universidad de Caldas por el apoyo económico, a mis tutores por su tiempo, dedicación y enseñanzas, a mis compañeros por el apoyo emocional, a mi esposo, a mis padres y amigos por aceptar el tiempo que dejé de compartir con ellos.

## Tabla de contenido

**Resumen** ..... **I**

**Abstract** ..... **IV**

**Presentación general de la tesis** ..... **1**

**Mecanismos de socialización de los resultados** ..... **7**

**SECCIÓN I. ASPECTOS BIOMÉDICOS** ..... **9**

**Capítulo 1. Estructura y función del sistema músculo-esquelético** ..... **9**

1.1 Esquema general ..... 9

1.2 Estructura del músculo esquelético ..... 10

1.3 Potencial de acción ..... 12

**Capítulo 2. Aspectos clínicos de la fibromialgia** ..... **27**

2.1. Definición ..... 27

2.2. Epidemiología ..... 27

2.3. Fisiopatología ..... 28

2.4. Manifestaciones clínicas ..... 31

2.5. Diagnóstico y evaluación ..... 32

2.6. Tratamiento ..... 37

**SECCIÓN II. ASPECTOS FÍSICOS, TÉCNICOS Y METODOLÓGICOS** ..... **39**

**Capítulo 3. Elementos teóricos de la espectroscopia de bioimpedancia eléctrica** ..... **39**

3.1 Artículo Miografía por Impedancia Eléctrica ..... 40

3.2 Algunos factores que influyen en la respuesta pasiva del tejido biológico a la estimulación eléctrica ..... 52

3.3 Modelo Cole-Cole ..... 55

**Capítulo 4. Aspectos técnicos** ..... **59**

4.1 Artículo Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (electrode) Displacement..... 60

4.2. Modelo del segmento estudiado..... 64

4.3 Determinación de la resistividad eléctrica del tejido muscular del segmento braquial..... 68

4.4 Determinación de los parámetros de bioimpedancia eléctrica según el modelo de Cole-Cole..... 73

**Capítulo 5. Consideraciones metodológicas .....74**

5.1 Presentación del proyecto de extensión..... 74

5.2. Conformación de los grupos de evaluación..... 75

5.3. Protocolos de evaluación (ver Anexos: 1,7,9,10,11)..... 77

5.4. Consideraciones éticas..... 81

5.5. Toma de datos..... 84

5.6. Análisis de datos..... 85

**SECCIÓN III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....86**

**Capítulo 6. Resultados .....86**

6.1 Artículo Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia..... 87

6.2 Póster: Braquial Muscle Mass (BMM) Estimation for Muscle Resistivity Calculation in Fibromyalgia Diagnosis..... 91

6.3. Resultados..... 92

6.4 Discusión..... 93

6.5 Conclusiones..... 97

6.6. Artículo The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia..... 98

6.7. Análisis del parámetro alfa..... 107

**Capítulo 7. Conclusiones y recomendaciones generales .....109**

**Revisión de la literatura .....113**

**Referencias Bibliográficas.....115**

**Anexos.....129**

Anexo Nº1 ..... 129

Criterios Diagnósticos Colegio Americano de Reumatología modificados 2011 ..... 129

Anexo Nº2 ..... 130

Cuestionario sobre los efectos de la fibromialgia (FIQ) ..... 130

Anexo Nº3 ..... 131

Consentimiento informado proyecto mediciones segmentarias ..... 131

Anexo Nº4 ..... 135

Carta comité de bioética proyecto de mediciones segmentarias ..... 135

Anexo Nº5 ..... 136

Consentimiento informado proyecto correlación entre bioimpedancia localizada y algometría en sujetos con fibromialgia..... 136

Anexo Nº6 ..... 141

Carta aprobación comité de bioética proyecto correlación entre bioimpedancia localizada y algometría en sujetos con FM..... 141

Anexo Nº7 ..... 142

Cuestionario datos generales..... 142

Anexo Nº8 ..... 144

Autorización utilización del Cuestionario sobre impacto de la Fibromialgia. User agreement FIQ..... 144

Anexo Nº9 ..... 145

Protocolo de Evaluación Antropométrica..... 145

Anexo Nº10 ..... 146

Protocolo de Evaluación Algométrica ..... 146

Anexo Nº11 ..... 150

Protocolo de evaluación bioimpedancia eléctrica ..... 150

## Lista de Figuras

**Figura 1**.Representación esquemática del sistema neuro-musculoesquelético .....10
**Figura 2.** Organización estructural del músculo esquelético. .....11
**Figura 3.** La unión neuromuscular o placa motora. .....12
**Figura 4**. Estructura de la membrana celular. .....13
**Figura 5**. Aspecto típico del trazo de voltaje transmembrana de una célula excitable.....17
**Figura 6.** Mecanismos neurales de procesamiento del dolor .....18
**Figura 7**. Micrografía electrónica de tejido muscular (x 3000) de un sujeto con FM. (derecha) y un control (izquierda).. .....21
**Figura 8.** Localización de los puntos sensibles según los criterios de clasificación de Fibromialgia de 1990. .....33
**Figura 9**. Algoritmo para el diagnóstico de fibromialgia.....35
**Figura 10.** Representación de la permitividad y la conductividad en tejidos biológicos en función de la frecuencia. .....53
**Figura 11**.Circuito eléctrico equivalente según modelo de Cole-Cole.....56
**Figura 12.** Zonas de dolor en fibromialgia según el índice de dolor generalizado (WPI). .....64
**Figura 13.** Modelo de una extremidad como un circuito de resistencias en paralelo. .....68
**Figura 14.** Modelo de circuito eléctrico equivalente .....68
**Figura 15.** Cálculo del área de la sección transversal del brazo en su punto medio .....70
**Figura 16**. Cálculo del área de la sección transversal de la dermis .....70
**Figura 17**. Cálculo del área de sección transversal del tejido adiposo.....71
**Figura 18.** Corte tomográfico a nivel de la circunferencia media del brazo. .....72

**Figura 19.** Imagen página web Clínica de Fibromialgia, Hospital Santa Sofía .....75
**Figura 20.** Gráfico de puntos sensibles y medición de punto sensible en rodilla .....78
**Figura 21**. Determinación de porcentaje de grasa con bioimpedanciómetro TANITA modelo BC-418. .....79
**Figura 22**. Variables antropométricas, circunferencia media del brazo, pliegues cutáneos bicipital y tricipital. .....79
**Figura 23.** Posición de los electrodos para la medición bioimpedanciométrica de la musculatura braquial .....80
**Figura 24.** Flujograma de sujetos evaluados.....85
**Figura 25**. Diagrama de cajas. Comparación del área muscular ($m^2$) determinada por antropometría Vs TAC. .....92
**Figura 26.** Ajuste de los datos experimentales a la curva teórica. .....107
**Figura 27.** Diagrama de cajas. Parámetro α grupo control Vs FM. .....108

## Lista de tablas

**Tabla 1.** Concentraciones intra y extracelulares de los principales iones que intervienen en el potencial de membrana (miliequivalentes/L). ..... 15
**Tabla 2.** Resumen de las principales alteraciones musculares en FM y posible efecto en la respuesta eléctrica pasiva del músculo..... 26

## Presentación general de la tesis

La fibromialgia (FM) es una enfermedad caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, acompañado de fatiga, sueño no reparador y dificultades cognitivas (Buskila, 2009). Esta sintomatología se origina en un mal funcionamiento del sistema nervioso central, resultado de una amplificación en la recepción e interpretación del dolor proveniente de tejidos periféricos sensibilizados (Staud, 2006). La FM tiene un incidencia del 0.66% - 4% en la población general y afecta con mayor frecuencia a mujeres de edad media (Cavalcante, Sauer, Chalot, Assumpção, & Lage, 2006). La intensidad de los síntomas con frecuencia disminuye la calidad de vida de las personas afectadas y origina importantes gastos a los sistemas de salud (Annemans, Wessely, Spaepen, Caekelbergh, Caubère, Le Lay, & Taïeb, 2008; Berger, Sadosky, Dukes, Edelsberg, Zlateva, *et al.*, 2010), por lo que ha sido considerado un problema de salud mayor en las mujeres contemporáneas. El diagnóstico es eminentemente clínico, basado en los síntomas (Wolfe, Clauw, Fitzcharles, Goldenberg, Häuser, Katz, & Winfield, 2011) y hasta el momento no existen métodos diagnósticos objetivos para comprobar su presencia o determinar el grado de afectación.

El presente trabajo surge de la necesidad de disponer de un método diagnóstico que permita superar las dificultades que enfrentan, tanto médicos como pacientes, al no disponer de herramientas que permitan establecer criterios diagnóstico objetivos y ayudar a esclarecer la causa de tan variada sintomatología. Es un trabajo de ciencias básicas biomédicas aplicadas, específicamente del área de física médica.

En personas con FM, se han reportado diversos cambios fisiopatológicos de tipo bioquímico, microestructural y funcional de la musculatura esquelética, que podrían alterar la respuesta eléctrica pasiva

(bioimpedancia eléctrica) del tejido muscular. Entre estos cambios se encuentran:

- Atrofia de fibras musculares y depósito de grasa intramuscular (Lindman, 1995; Gadallah, 2010);
- Disminución en la microcirculación (Lund, 1986; Lindh,1995; Lindman, 1995; Bennet, 1989; Gadallah, 2010);
- Anormalidades mitocondriales (Fassbender, 1973, Kaylan Raman, 1984; Yunus, 1989; Lindman, 1993-1995; Gadallah, 2010);
- Disminución de los niveles de ATP (Bengtsson, 1986; Park, 1998);
- Aumento en las concentraciones intersticiales de lactato y piruvato (Gerdle et al., 2010);
- Aumento de sustancia P (De Stefano et al., 2000)
- Presencia de actividad muscular en reposo, detectada por electromiografía de superficie (Elert, 1992);
- Disminución de la resistencia y fuerza muscular (Mengshoel, 1990; Jacobsen, 1991; Backman, 1988);
- Alteraciones en la activación diferencial de unidades motoras que producen la sobrecarga de un sector específico dentro de la masa muscular y una dificultad para relajarse (Gerdle et al., 2010);
- Aumento de la velocidad de conducción en la fibra muscular, probablemente en relación con un aumento del K+ intersticial (Gerdle et al., 2008; Klaver-Krol, 2012).

Como tema central del trabajo de formación doctoral que aquí se presenta, se formuló la hipótesis de que la presencia de los cambios mencionados

podría afectar la respuesta eléctrica pasiva del tejido muscular, en personas con FM, susceptibles de ser captadas mediante mediciones de espectroscopia de bioimpedancia eléctrica (EBIE).

Este informe final de tesis doctoral se presenta en tres secciones:

I. Aspectos biomédicos,

II. Aspectos físicos, técnicos y metodológicos,

III. Resultados, análisis, conclusiones y recomendaciones.

En la sección I (aspectos biomédicos), Capítulo 1, se presenta la estructura y función del sistema músculo-esquelético, mostrando los elementos necesarios para contextualizar y entender los fundamentos básicos de la propuesta de investigación. También, se muestra un esquema general de la histología del músculo esquelético; el potencial de membrana como un elemento no sólo de la contracción muscular, sino, de la conducción del dolor; los elementos y vías del dolor y, finalmente, los cambios químicos y físicos del músculo en fibromialgia, cuya inclusión se considera necesaria para el análisis y discusión de los resultados obtenidos. En el Capítulo 2, se abordan algunos aspectos clínicos de la FM, especialmente aquellos relacionados con el proceso de diagnóstico.

En la Sección II (aspectos físicos, técnicos y metodológicos), se consideran: en el Capítulo 3, los elementos teóricos de la EBIE usados en el trabajo especialmente los conceptos físicos, revisados en el artículo *Miografía por impedancia eléctrica* (Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda-Mercado, 2016a), donde se hace un recuento de la técnica de análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA), de la cual se originó la miografía por impedancia eléctrica, a partir de lo que se conoce como mediciones segmentarias, y que, es la técnica utilizada en este trabajo. A continuación, se describen algunos factores que influyen en la respuesta pasiva de los

tejidos a la estimulación eléctrica, y finalmente se aborda el modelo eléctrico de Cole-Cole, utilizado para el análisis de los parámetros eléctricos característicos. En el Capítulo 4, se explica el abordaje dado al problema de escoger una técnica de medición de bioimpedancia eléctrica, que permitiera valorar los segmentos dolorosos comprometidos en los sujetos con FM. La presentación se realiza a través del artículo Segmental *Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (Electrode) Displacement* (Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda-Mercado, 2016b) presentado en la "*II Latin American Conference on Bioimpedance (CLABIO II)"*, celebrada en Montevideo, Uruguay, en octubre de 2015. Aquí se propone una modificación a uno de los protocolos de medición segmentaria descrito en la literatura (Braco et al 1996), así como una propuesta de estandarización de la nomenclatura de los sitios de colocación de los electrodos. Los resultados de este artículo sugieren que la modificación propuesta es válida. Seguidamente en el capítulo, se explica el modelo del segmento finalmente elegido para realizar las mediciones de bioimpedancia eléctrica, y las consideraciones técnicas que se tuvieron en cuenta para determinar la resistividad muscular y los parámetros característicos según el modelo de Cole-Cole. Por último, en el Capítulo 5, se exponen las consideraciones éticas y metodológicas, la estrategia de reclutamiento de voluntarios mediante la creación de una Clínica de FM en el Hospital Santa Sofía de Manizales, los criterios de inclusión y exclusión, y los protocolos de evaluación.

En la sección III (resultados, análisis, conclusiones y recomendaciones), Capítulo 6, se presentan los resultados finales del trabajo, en la forma de: un artículo titulado *Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia* (Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda, 2016), presentado en la *"II Latin American Conference on Bioimpedance (CLABIO II)"*, siendo destacado como el "Best

Paper" del evento. En este trabajo se comparan las propiedades eléctricas pasivas de la musculatura braquial en sujetos con FM frente a un grupo control sin FM. Los resultados finales indicaron que no existen diferencias significativas en la resistividad eléctrica de la musculatura braquial entre los dos grupos estudiados. Los resultados de los cálculos realizados para determinar la resistividad muscular fueron presentados en la modalidad de póster en la *"XVI International Conference on Electrical Bioimpedance"* (ICEBI 2016) realizada en Estocolmo, Suecia, en junio de 2016. Al finalizar se resaltan algunos aspectos, que por motivos de espacio no pudieron ser incluidos en los trabajos. Los resultados de la determinación de los parámetros del modelo de Cole-Cole, realizados mediante la utilización del algoritmo descrito por (Miranda & Rivera, 2008), se presentan en modalidad de artículo titulado *The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia*, que se encuentra en proceso de remisión para revisión a la revista *Muscle & Nerve*. A partir de éstos resultados, se anticipa que sólo el parámetro alpha (α) del modelo Cole-Cole se insinúa como un posible biomarcador de FM. Al final del capítulo se explica el proceso llevado a cabo para el análisis de los parámetros del modelo Cole-Cole.

Finalmente, en el Capítulo 7, se exponen las conclusiones generales, y a partir del análisis de las limitaciones del presente trabajo, se extienden unas recomendaciones para investigaciones futuras en el tema. Entre estas cabe resaltar que, a partir de los resultados generales obtenidos, se recomienda llevar a cabo estudios con una población más amplia, y realizar mediciones funcionales (activas), no solo en reposo, sino durante y después de la actividad muscular. También, se sugiere explorar otros grupos musculares como el trapecio, en el cual se han descrito la mayoría de los cambios bioquímicos y microscópicos en sujetos con FM.

En el apartado de referencias bibliográficas se explica la estrategia de búsqueda utilizada en la construcción del marco teórico, y se resalta la

aplicación de una nueva herramienta para la organización de los resultados de búsquedas, basada en el concepto orgánico.

## Mecanismos de socialización de los resultados

Los resultados parciales y finales del presente trabajo han sido socializados en forma de presentaciones orales, póster y artículos publicados, que se relacionan a continuación:

- Seminarios Regionales de Investigación en Ciencias Biomédicas, realizados en las diferentes universidades que conforman la red del Doctorado en Ciencias Biomédicas (Universidad de Caldas, Universidad Tecnológica de Pereira, Universidad del Quindío y Universidad del Tolima). Se participó en modalidad de ponencia en 8 seminarios, donde se presentó el proceso de investigación, desde la revisión del marco teórico, el planteamiento de la pregunta de investigación, la metodología, hasta los resultados parciales y finales.

- "II Escuela Nacional y I Escuela Internacional de espectroscopia de impedancia Compleja" realizada en la ciudad de Manizales, septiembre 15 al 19 de 2014, con la ponencia *Métodos de medición de bioimpedancia eléctrica segmentaria con desplazamiento de un electrodo*.

- *"II Latin American Conference on Bioimpedance (CLABIO II)",* celebrada en Montevideo, Uruguay, en octubre de 2015. Ponencia: *Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (Electrode) Displacement*.

- *"II Latin American Conference on Bioimpedance (CLABIO II)",* ponencia: *Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia.*

- “Workshop: Propiedades eléctricas y ópticas de los tejidos”, realizado en Bucaramanga del 16 al 21 de mayo de 2016. Ponencia: *Miografía por impedancia eléctrica.*

- “*16th International Conference on Electrical Bioimpedance (ICEBI) 2016”*, realizado en la ciudad de Estocolmo, del 16 al 23 de junio de 2016. Modalidad póster: *Brachial Muscle Mass (BMM) Estimation for Muscle Resistivity Calculation in Fibromyalgia Diagnosis.*

- Artículo: *Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (Electrode) Displacement* (Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda-Mercado, 2016b).

- Artículo: *Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia*(Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda, 2016).

- Artículo: *Miografía por impedancia eléctrica* (Colina-Gallo, González-Correa, & Miranda-Mercado, 2016a).

- Artículo en proceso de remisión para revisión en la revista “*Musle & Nerve”: The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia.*

# SECCIÓN I. ASPECTOS BIOMÉDICOS

## Capítulo 1. Estructura y función del sistema músculo-esquelético

### 1.1. Esquema general

Aunque, la masa muscular esquelética y el esqueleto se pueden estudiar por separado (sistema muscular y sistema esquelético), también se suelen integrar como un todo bajo el nombre de sistema osteomuscular o músculo esquelético. Los componentes fundamentales de este sistema son: los huesos, que brindan el soporte a la estructura, las articulaciones, que ofrecen superficies de deslizamiento entre los huesos, los músculos, que ejercen como el motor para producir el movimiento y los tendones, que conectan los músculos a los huesos. Además, se deben considerar el sistema vascular que lleva nutrientes y oxígeno, y drena los materiales de desecho; y el sistema nervioso que mediante vías eferentes o motoras envía señales para la contracción/relajación de la musculatura, y mediante vías aferentes, sensitivas o ascendentes, recibe información acerca del grado de contracción muscular, de la posición de las articulaciones, de las alteraciones físico-químicas en los tejidos y del dolor (ver figura 1).

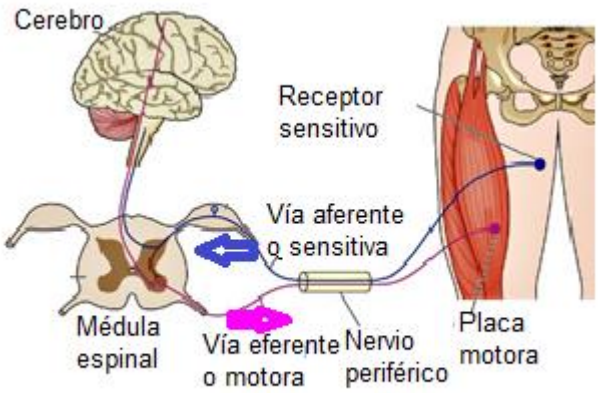



Figura *1. Representación esquemática del* sistema neuro-musculoesquelético.
Fuente: creación propia

A continuación, se revisarán algunos aspectos básicos sobre la estructura muscular, el potencial de membrana de la fibra muscular y los mecanismos de nocicepción del músculo esquelético.

### 1.2. Estructura del músculo esquelético

El músculo esquelético juega un papel fundamental en el mantenimiento de la postura y el movimiento necesarios para la amplia variedad de actividades físicas que desarrolla el ser humano. Desempeña también un rol importante en la producción y consumo de energía que afecta el metabolismo energético corporal.

La arquitectura muscular esquelética está formada por células cilíndricas multinucleadas, llamadas **fibras musculares**, que están unidas mediante finas fibrillas de colágeno. La longitud de estas fibras cubre gran parte de la longitud del músculo o incluso puede tener su mismo tamaño, y su diámetro varía entre 10-100 µm. Cada fibra muscular está envuelta por una membrana celular llamada **sarcolema**, la cual se despolariza cuando llegan estímulos nerviosos de suficiente amplitud a la placa motora. El sarcolema tiene extensiones en forma de túneles, el sistema tubular transverso, que

permiten que el espacio extracelular penetre la fibra muscular de un lado a otro y propague el potencial de acción (ver figuras 2 y 3).

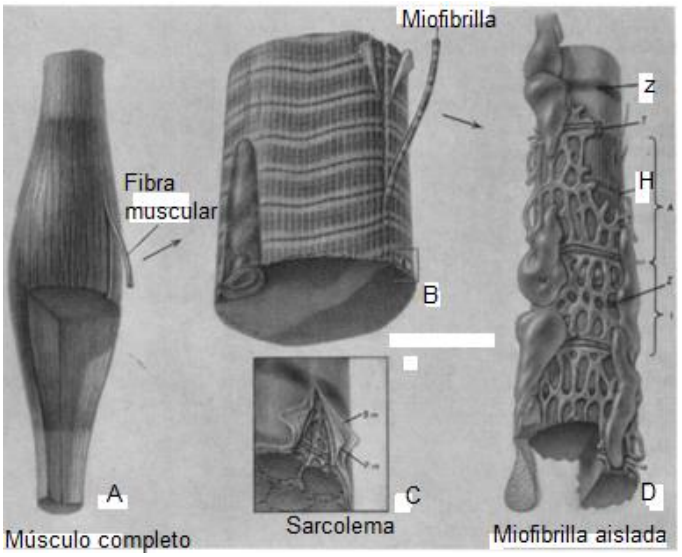



Figura 2. *Organización estructural del músculo esquelético.*
Organización estructural del músculo esquelético. A) Músculo completo B) Fibras musculares con apariencia estriada, resultado de la alineación regular de las miofibrillas. Magnificado x 1200 C) Membrana celular o sarcolema. Magnificado x 25000 D) Miofibrilla aislada, con bandas claras y oscuras y las líneas Z y H. Magnificado x 50000. Fuente: Price (1963).

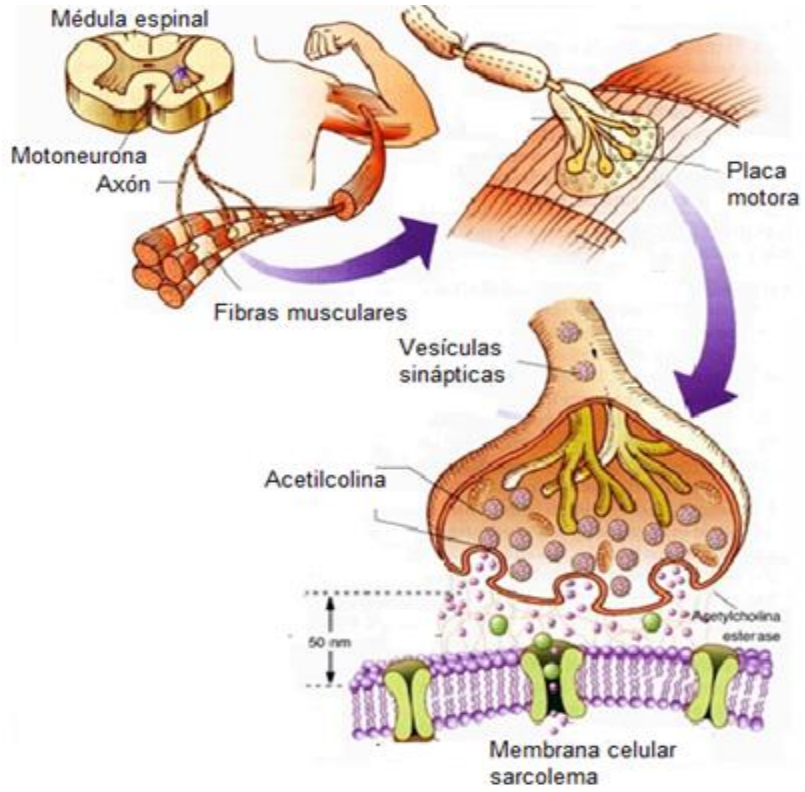



Figura 3. *La unión neuromuscular o placa motora.*
Activación de la contracción muscular desde la motoneurona del asta anterior medular, despolarización del axón, activación en la placa motora de la liberación de las moléculas de acetil colina en las vesículas sinápticas, receptores de acetil colina en la membrana celular. Adaptado de *López Chicharro & Fernández Vaquero, 2006*

### 1.3. Potencial de acción

Los organismos vivos están compuestos por células que poseen una membrana externa (membrana celular o membrana plasmática), que mantiene las características del medio interno y lo diferencia del medio externo. La estructura de la membrana celular está formada por una bicapa lipídica a la cual se encuentran unidas proteínas que forman los canales para el intercambio iónico con el exterior (ver figura 4).

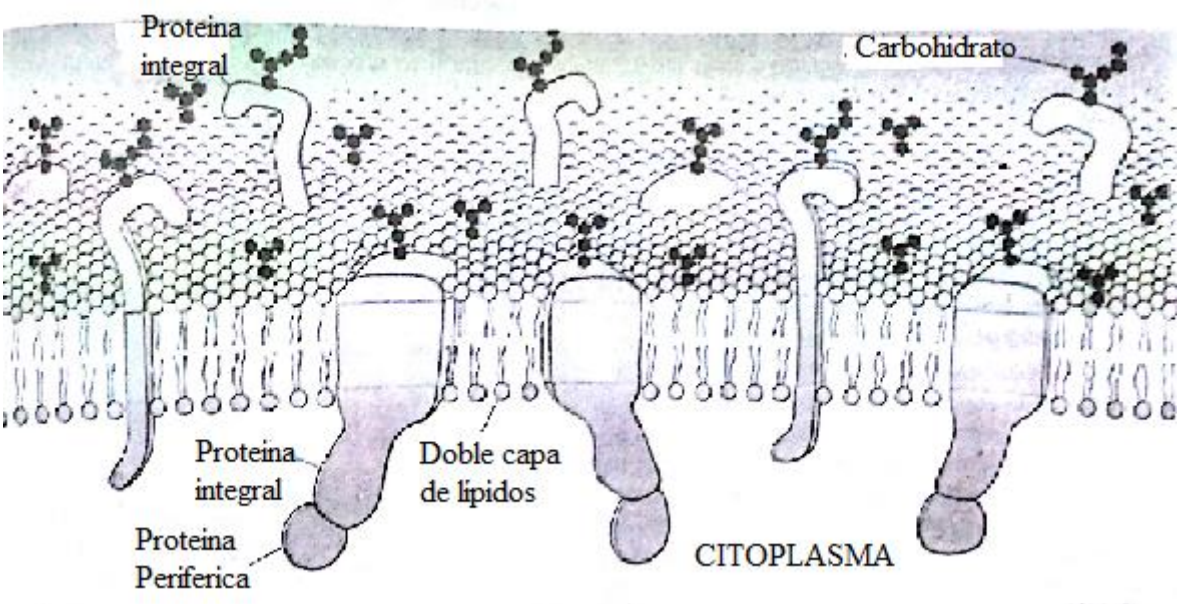



Figura 4. *Estructura de la membrana celular*.
Adaptado de Lodish & Rothman (1979, p.48).

En condiciones normales la membrana presenta una baja permeabilidad a los iones, exhibiendo una baja conductividad eléctrica, lo cual permite mantener una diferencia de voltaje con el medio externo. El potencial transmembrana es fundamental para el transporte de sustancias y las funciones energéticas de la célula y revela su buen estado fisiológico (Sanchis, 2009). Además de la doble capa de lípidos, en la membrana celular se encuentran proteínas, canales iónicos y bombas iónicas. Los canales funcionan como poros que permiten el flujo de ciertos iones entre los espacios intra y extracelular, o de una célula a otra a través de las uniones estrechas, son selectivos para ciertos iones y se activan con señales eléctricas o químicas. Las bombas iónicas son estructuras que realizan el transporte activo de iones en contra de los gradientes de concentración utilizando energía, con el fin de mantener la diferencia de voltaje a través de la membrana. La molécula que provee la energía para esta función es el adenosin-tri-fosfato (ATP), que es hidrolizado por la bomba de sodio-potasio. El ATP es provisto por las mitocondrias mediante

el ciclo de Krebs, que requiere de la presencia de oxígeno para la hidrólisis de la glucosa. Este aspecto es relevante para el presente trabajo, pues, como se verá posteriormente, algunos estudios sugieren que en la FM podría existir una deficiencia de ATP (Bengtsson, Henriksson, & Larsson, 1986) , bien sea por alteraciones mitocondriales, o por una oxigenación inadecuada, secundaria a alteraciones microvasculares (Gadallah et al., 2013).

Todas las células desarrollan potenciales eléctricos transmembrana, pero las células nerviosas y musculares son además capaces de generar impulsos electroquímicos a través de sus membranas, que les permiten transmitir señales. El potencial de membrana se origina en la diferencia de concentraciones iónicas entre el líquido extracelular y el líquido intracelular. En el espacio extracelular hay una concentración mayor de sodio y cloro, mientras que en el espacio intracelular existe una alta concentración de potasio y aniones orgánicos. Esta diferencia en las concentraciones se mantiene fundamentalmente por dos mecanismos: la difusión de iones a través de la membrana, debida a la diferencia de concentración a ambos lados de la misma; y por el transporte activo de iones realizado por las bombas, en especial la bomba $Na^+$- $K^+$, que mantiene de forma continua la asimetría de iones a ambos lados de la membrana transportando activamente sodio al exterior y potasio al interior de la célula. Por cada tres iones de sodio que bombea fuera de la membrana, ingresan dos iones de potasio, el bombeo continuo de más cargas positivas hacia afuera causa un potencial de membrana entre 70 y 100 milivoltios, con el polo negativo al interior de la célula (Lamas, 2005). Ver tabla 1.

Tabla 1. *Concentraciones intra y extracelulares de los principales iones que intervienen en el potencial de membrana (miliequivalentes/L).*

| | **Extracelular** | **Intracelular** |
|---|---|---|
| **Sodio ($Na^+$)** | 142 | 10 |
| **Potasio ($K^+$)** | 4 | 140 |
| **Calcio ($Ca^{++}$)** | 5 | $10^{-4}$ |
| **Magnesio ($Mg^{2+}$)** | 2 | 30 |
| **Cloro ($Cl^-$)** | 103 | 4 |
| **Bicarbonato ($HCO_3^-$)** | 24 | 10 |
| **Proteína$^-$** | 16 | 36 |
| **Fosfatos ($HPO^{2-}_4$), Sulfatos ($SO^{2-}_4$), ácidos orgánicos** | 10 | 130 |

Adaptado de Grimnes & Martinsen (2000, p.19).

El potencial de acción es un cambio repentino y rápido del potencial de membrana que se propaga a lo largo de esta. La fase inicial del potencial de acción se desencadena por un aumento en el flujo de sodio al interior de la célula, este aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones de sodio se produce en respuesta a diversos estímulos como la estimulación eléctrica, la liberación de sustancias químicas alrededor de la membrana o la compresión mecánica de la fibra. El aumento de la permeabilidad al sodio es seguido por una normalización instantánea y un incremento posterior a la permeabilidad al potasio. El fenómeno inicial de despolarización está dado por el ingreso masivo de iones de sodio, que hacen desaparecer el potencial normal de reposo, y originan un estado electropositivo dentro de la célula hacia el pico del potencial de acción, cuando se está logrando un potencial de equilibrio del sodio, se inactivan los canales de sodio y se aumenta la permeabilidad al potasio, que sale al exterior de la célula recuperando la electronegatividad, este es el fenómeno de repolarización.

El potencial de acción es seguido de una hiperpolarización transitoria, debido a que los canales de potasio continúan abiertos un brevísimo periodo de tiempo después de haberse recuperado el potencial de reposo, durante este lapso no es posible desencadenar un nuevo potencial de acción a pesar de la aplicación de estímulos fuertes, esto se conoce como periodo refractario absoluto. Esta fase es seguida por un periodo refractario relativo, en el cual la membrana puede responder nuevamente si se estimula por encima del umbral que normalmente requiere para despolarizarse (Zarco, 2005).

Cuando una célula excitable se encuentra en reposo, se requiere un estímulo de una intensidad mínima para que haga entrar una cantidad de iones de sodio suficiente para llevar el voltaje transmembrana hasta un valor mínimo llamado potencial umbral, la apertura masiva de los canales de sodio lleva el potencial de membrana a cero. Cuando se produce una despolarización completa de la célula excitable en un punto cualquiera de ella, dicha despolarización se propaga a lo largo de la membrana celular, constituyendo este fenómeno lo que se llama en fisiología el potencial de acción. Los estímulos que no alcanzan a llevar el potencial de membrana hasta el umbral, no producen una despolarización y tampoco se propagan, por lo cual se les conoce con el nombre de potenciales locales, para indicar que sólo se producen en un punto específico de la célula. Estos potenciales locales pueden ser excitatorios (que disminuyen un poco el potencial de membrana) o inhibitorios, cuando aumentan el potencial de membrana. También, pueden ser sumatorios, de manera que dos estímulos que produzcan potenciales locales pueden alcanzar el umbral de despolarización (sumación o adición positiva), o pueden hiperpolarizar la célula (sumación o adición negativa), es decir, aumentar su potencial de reposo. Ver figura 5.

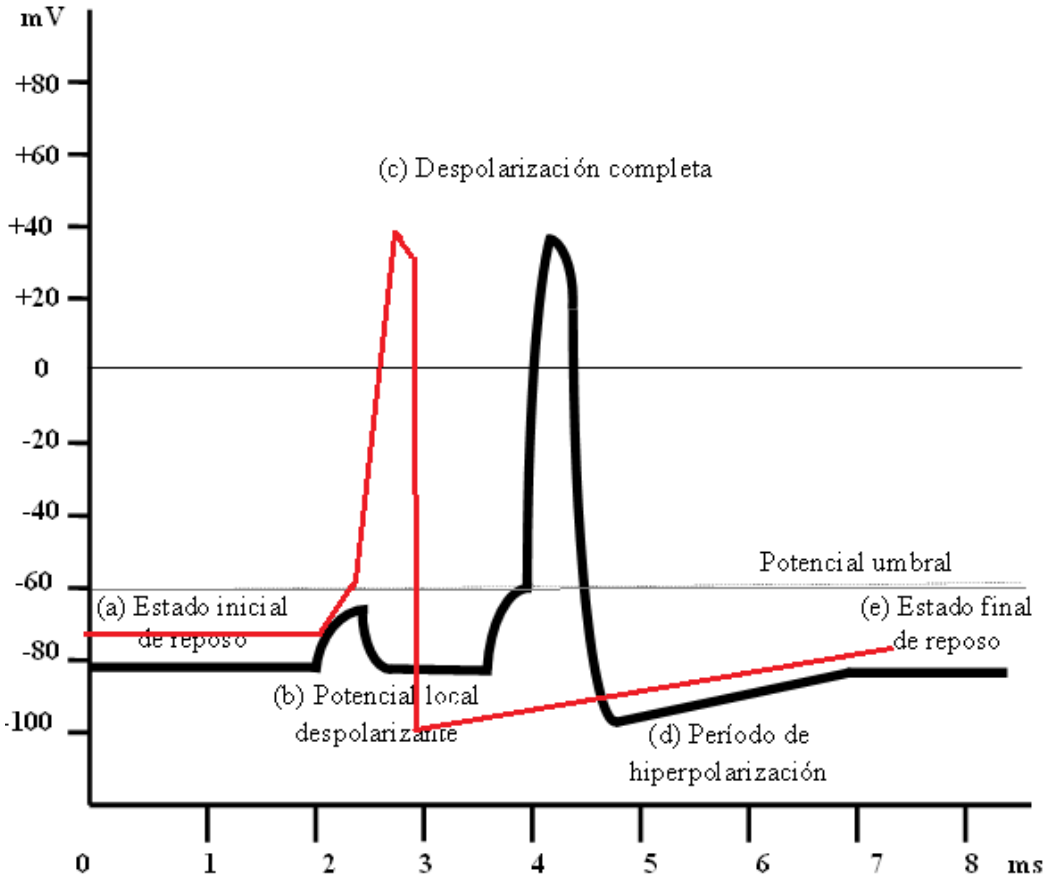



Figura *5.* Aspecto típico del trazo de voltaje transmembrana de una célula excitable *(en negro) a) en reposo, b) potencial local despolarizante c) despolarización completa, d) hiperpolarización, e) reposo final. Una disminución permanente del potencial de reposo (en rojo) podría facilitar la excitabilidad de la célula. Adaptado de Kuffler et al., (1984 p.104).*

### 1.4 Mecanismos de dolor muscular

Teniendo en cuenta que el principal síntoma en los sujetos con FM es el dolor musculoesquelético generalizado y la hipersensibilidad a la palpación, en este apartado se describirán algunos de los mecanismos implicados en la generación y transmisión del dolor de origen muscular.

El dolor es un mecanismo de protección y alarma corporal, en el caso del dolor agudo obliga a una reacción de evitación. Los receptores de dolor son terminaciones nerviosas libres que responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos potencialmente dañinos, por esto reciben el nombre de

nociceptores. Están ubicados en piel, tejidos profundos como hueso y músculo, y vísceras. Las señales originadas en los nociceptores son conducidas por fibras sensoriales o aferentes hacia la médula espinal, donde la información se integra y es transmitida a centros cerebrales superiores. En los centros cerebrales ocurren varios fenómenos: percepción, interacción con otros centros (atención, aprendizaje, conducta, emoción), y producción de respuestas descendentes: motoras, autonómicas y moduladoras o inhibidoras del dolor.

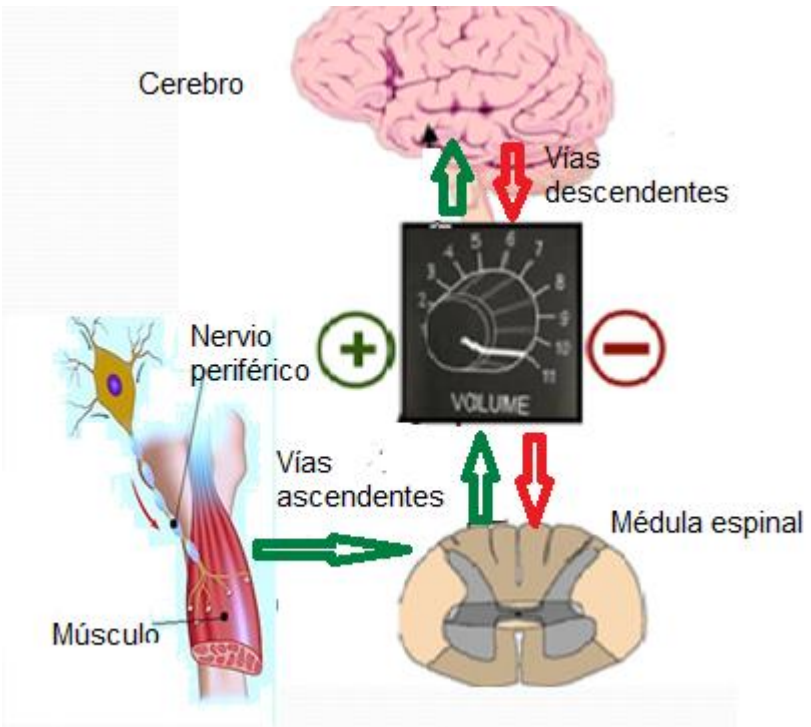



Figura *6.* Mecanismos neurales de procesamiento del dolor.
*Adaptado de Smith et al., 2011*

El dolor de origen muscular difiere, por sus características, de otros tipos de dolor, frecuentemente es mal localizado, sordo y descrito como profundo y tipo calambre. Al igual que el dolor de origen visceral presenta patrones de referencia, es decir, el dolor no sólo se siente en el sitio de lesión u origen, sino en sitios remotos, principalmente fascia, tendón, articulación y ligamentos (Mense, 1993).

El dolor agudo de origen muscular proviene de la excitación de fibras aferentes musculares. Los principales terminales nerviosos, o nociceptores, se ubican en la pared de las arteriolas y en el tejido conectivo circundante, presentan una marcada sensibilidad a las alteraciones en la microcirculación y se activan por estímulos nocivos potencialmente dañinos para el tejido. Las fibras aferentes musculares terminan en el asta dorsal medular. Los neuropéptidos que modulan la transmisión de la información sensitiva en el sistema nervioso central (SNC), también están presentes en los nociceptores musculares, los principales neuropéptidos encontrados a nivel muscular son la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la somatostatina (SOM) (Mense, 1993).

En los músculos esqueléticos el CGRP produce un influjo sobre las vías motoras eferentes incrementando la liberación de acetil colina (ACh) y los niveles de adenosin monofosfato sódico cíclico ($AMP_c$), originando contracción muscular, clínicamente manifestada como espasmo muscular doloroso. El CGRP a nivel de la médula espinal prolonga la acción de la SP, inhibiendo su degradación, y facilita la transmisión sináptica aumentando el influjo del calcio en las fibras aferentes. Tanto el CGRP como la SP originan una fuerte respuesta vascular que cambia el ambiente bioquímico alrededor de los receptores que los liberaron, siendo un factor primordial en el desencadenamiento de una cascada conocida como inflamación neurogénica (Mense, 1993).

La sensibilidad de los nociceptores musculares puede incrementarse por la liberación en el tejido alterado o dañado de sustancias vasoactivas como prostaglandinas E (PGE), iones de potasio, bradiquinina y 5-HT. Cuando el músculo está en un estado de hiperalgesia los receptores musculares pueden ser activados más fácilmente, aún con estímulos inocuos como la presión leve o el movimiento. La activación persistente de los nociceptores musculares también origina sensibilización de las neuronas del asta dorsal,

originando descargas neuronales prolongadas, incremento en las respuestas a un estímulo nocivo específico, respuesta a estímulos inocuos y ampliación del campo receptivo, fenómeno conocido como sensibilización central (Arendt-Nielsen *et al.*, 2011).

### 1.5 Alteraciones musculares en fibromialgia

Existe evidencia de que la presencia de una aferencia nociceptiva periférica crónica es un componente necesario para el desarrollo del dolor en pacientes con FM. Estos mecanismos periféricos dependen de la activación de nociceptores musculares a un estímulo nocivo, aún desconocido, pero que puede involucrar sustancias algésicas, como bradicininas, prostaglandinas, serotoninas y citoquinas inflamatorias (Staud, 2006).

Durante los años ochenta y noventa la investigación en FM se orientó a detectar la presencia de alteraciones a nivel muscular que explicaran la hipersensibilidad y el dolor de la musculatura, sin embargo, los cambios musculares encontrados en algunas investigaciones no han sido reproducidos en otros grupos (Dadabhoy *et al.*, 2008).

Los estudios realizados con microscopía de luz y electrónica no han encontrado signos de degeneración o inflamación (Bengtsson, 2002). Los hallazgos más importantes han sido atrofia de fibras tipo II, engrosamiento del endotelio e irregularidades en las mitocondrias (Bengtsson, 2002; Kalyan-Raman, Kalyan-Raman, Yunus, & Masi, 1984; Lindman et al., 1995)

En un estudio realizado por (Gronemann *et al.*, 2004), se encontró disminución de la cantidad de hidroxiprolina, principal componente del colágeno, a nivel muscular, y cambios inespecíficos de microlesiones permanentes a nivel de la microscopia electrónica. Proponen la teoría de la microlesión como origen periférico del dolor en fibromialgia. La alteración del colágeno disminuiría el tejido de sostén del músculo haciéndolo más

susceptible a las microlesiones, a su vez los tiempos de reparación post-lesión serían más prolongados.

Otro estudio utilizando microscopía electrónica y test enzimáticos para detectar daño en el ADN, encontró aumento de la fragmentación nuclear del ADN en el músculo de sujetos con FM, interpretando estos cambios como secundarios a un estado persistente de contracción focal. Reportaron también desorganización a nivel de los filamentos de actina, depósito interfibrilar de lípidos, disminución en el número y alteración en la forma de las mitocondrias (Sprott *et al.*, 2004).

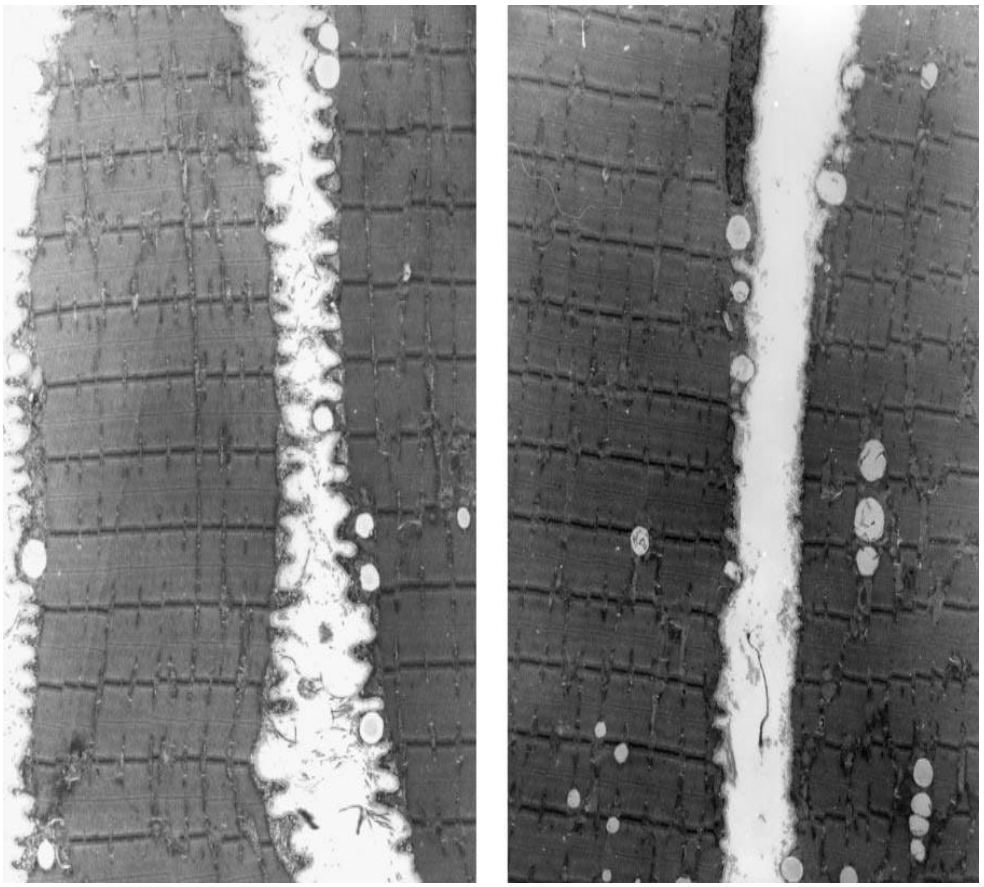


Figura 7. *Micrografía electrónica de tejido muscular (x 3000) de un sujeto con FM (derecha) y un control (izquierda). Se observan depósitos de lípidos y atrofia de fibras musculares en la imagen derecha. Tomado de Gronemann et al., 2004.*

En años más recientes, Gadallah realizó estudios de biopsia muscular en deltoides y cuádriceps, encontrando aumento de la variabilidad en tamaño de las fibras musculares, aumento de la nucleación central, y del contenido de colágeno, incremento de fibras tipo I, alteraciones en la forma de las mitocondrias, discontinuidad del sarcolema, anormalidad de los vasos sanguíneos por hipertrofia endotelial y pérdida local de miofilamentos. Sin embargo, no se encontró correlación entre la severidad de los cambios mitocondriales con la severidad de variables clínicas como duración de la sintomatología, dolor, fatiga o limitación funcional. Los cambios en la variabilidad del tamaño de las fibras y la nucleación central no son específicos y pueden ser vistos en otras patologías musculares que causen atrofia muscular. Los cambios mitocondriales pueden ser un fenómeno compensador a un compromiso del sistema oxidativo secundario a pobre aporte vascular (Gadallah *et al.*, 2013).

Los cambios en la microcirculación también se han detectado utilizando electrodos de oxígeno, insertados en los puntos sensibles a nivel de los músculos trapecio superior y braquioradialis (Lund, Bengtsson, & Thorborg, 1986). Un estudio realizado utilizando flujometría laser y microscopía capilar encontró disminución significativa de los capilares en el lecho ungueal comparado con sujetos sanos (Morf *et al.*, 2005).

La disminución en el aporte vascular ha llevado a considerar que la hipoxia/isquemia a nivel local pueden originar excitación y sensibilización de los nociceptores musculares (Henriksson, 1999).

Otros investigadores han reportado disminución de los niveles de adenosin trifosfato (ATP), adenosin difosfato (ADP) y fosforil creatina (PC) con incremento de adenosin monofosfato (AMP) y creatina en el músculo trapecio en sujetos con FM, pero no en músculos no sintomáticos (tibial anterior). Si bien, no está claro el origen de la disminución de los

compuestos ricos en energía se considera que pueden estar en relación con la hipoxia, ya que estos mismos hallazgos se han encontrado en estudio experimentales induciendo hipoxia muscular (Bengtsson *et al.*, 1986).

Estudios realizados con electromiografía (EMG) de superficie han encontrado incremento en la velocidad de conducción en las fibras musculares del trapecio. La velocidad de conducción de la fibra muscular depende de las propiedades contráctiles (tipo de fibra y diámetro) y de las concentraciones de iones intersticiales, en especial el potasio ($K^+$) (Gerdle et al., 2008). En condiciones normales durante la activación de la fibra muscular hay una pérdida de $K^+$ intracelular, incrementando la concentración de $K^+$ extracelular lo que disminuye la velocidad de conducción muscular por alteración en el potencial de membrana. La pérdida de $K^+$ es compensada con la activación de la bomba $Na^+$ - $K^+$, sin embargo, esta compensación no es suficiente y el potencial de membrana cae disminuyendo la velocidad de conducción en las unidades motoras. Estos mecanismos están alterados en la isquemia reduciendo aún más la velocidad de conducción (Farina, Gazzoni, & Camelia, 2005). El aumento de la velocidad de conducción en la fibra muscular en sujetos con FM hace suponer que existe una alteración en el estado electrofisiológico de la membrana celular de la fibra muscular. Inmediatamente después de una despolarización la membrana descarga más fácilmente por un incremento en su excitabilidad y la velocidad de conducción es mayor. Tanto la excitabilidad como la conductancia están relacionadas y dependen del potencial de membrana y de la permeabilidad iónica. Entre más consecutivos los impulsos más tiempo dura el periodo pos-despolarización. Los estudios realizados con EMG de superficie en FM han demostrado una actividad muscular sostenida entre contracciones, se considera que la presencia de una activación continua puede aumentar la duración del

periodo pos-despolarización (Anders, Sprott, & Scholle, 2001; Klaver-Król, Rasker, Henriquez, Verheijen, & Zwarts, 2012). Sin embargo, otros autores reportan hallazgos contradictorios con disminución de la velocidad de conducción de la fibra muscular y lo relacionan con atrofia de fibras tipo II (Bazzichi *et al.*, 2009).

Los análisis realizados del microambiente extracelular en el músculo trapecio con técnicas de microdiálisis, han reportado un aumento de las concentraciones de lactato y piruvato, en especial este último, lo que se correlacionó con el umbral de dolor a la presión. Una posible causa para esta alteración es que la reducción en la oxigenación tisular origine un estado anaeróbico y por lo tanto se aumente la producción de piruvato y lactato (Gerdle, Grönlund, et al., 2010).

Estudios realizados utilizando espectroscopia de resonancia magnética, en reposo y a cargas submáximas y máximas de trabajo, sobre los músculos flexores en el antebrazo, mostró que la fatiga y el pico mínimo de pH aparecieron, en sujetos con FM, con la mitad de la carga de trabajo que en los sujetos sanos, lo que podría explicarse por alteraciones en el metabolismo muscular o en la microcirculación (Lund *et al.*, 2003). El flujo sanguíneo muscular durante una carga de ejercicio aeróbico es menor en sujetos con FM, lo que podría contribuir a la baja tolerancia de los pacientes al ejercicio, y la producción de lactato es mayor, lo que puede reflejar un incremento en la glicolisis anaeróbica (McIver *et al.*, 2006). Sin embargo, otros autores, utilizando las mismas técnicas no han encontrado diferencias en los fosfatos de alta energía en pacientes con FM (Simms, 1998).

Maquet y Cols, encontraron una disminución de la fuerza muscular en flexores y extensores de rodilla de 39%, disminución de la resistencia a la fatiga del 40% y de la resistencia a la carga estática en un 81%, considerando que las tres vías de aporte energético del músculo están

comprometidas en FM, con un mayor compromiso del sistema aeróbico (Maquet, Croisier, Renard, & Crielaard, 2002).

Los pacientes con fibromialgia tienen menor fuerza muscular en los miembros inferiores cuando se comparan con sus pares (Panton *et al.*, 2006). Estudios realizados evaluando la fuerza de agarre han demostrado una disminución de la fuerza cuando se comparan sujetos con FM y sujetos sanos, incluso se correlaciona con la severidad de la FM por lo que se ha propuesto como una herramienta para evaluar la presencia o no de la enfermedad y su severidad (Aparicio *et al.*, 2011). La disminución de fuerza puede ser secundaria al desuso que origina el dolor crónico o estar en relación a la fatiga.

Otro teoría para explicar el origen de la sensibilización muscular, llamada inflamación neurogénica, postula que existe un aumento de sustancia P local que actúa como un estímulo nociceptivo en las terminales nerviosas musculares simulando una actividad inflamatoria que desencadena la cascada de dolor (De Stefano *et al.*, 2000).

Finalmente, el tema sobre las alteraciones musculares en FM no está completamente dilucidado. Los cambios musculares encontrados en algunas investigaciones no han sido reproducidos en otros grupos, y no hay consenso en la forma de estudiar los cambios musculares, se necesitan más investigaciones en el campo, idealmente con métodos no invasivos (Dadabhoy *et al.*, 2008).

Un resumen de las principales alteraciones musculares documentadas en FM que podrían producir alteración en las propiedades eléctricas pasivas del músculo, y que se consideran de interés para el presente trabajo, se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. *Resumen de las principales alteraciones musculares en FM y posible efecto en la respuesta eléctrica pasiva del músculo*

| **Autores** | **Alteraciones musculares** | **Posible hallazgo bioléctrico** |
|---|---|---|
| Lindman, 1995; Gadallah, 2010 | Atrofia de fibras y depósito de grasa | Aumento de la resistencia eléctrica |
| Lund, 1986; Lindh,1995; Lindman, 1995; Bennet, 1989; Gadallah, 2010 | Anormalidades micocirculatorias, disminución aporte vascular | |
| Ge *et al.*, 2009; Ge *et al.*, 2011; Ge *et al.*, 2010 | Espasmo muscular localizado asociado a los puntos sensibles | |
| Bengtsson, 1986; Park, 1998 | Disminución de los niveles de ATP | ¿Alteraciones en el potencial de membrana? ¿Alteraciones en los parámetros $\tau$ y $\alpha$ del modelo Cole-Cole? |
| Kaylan Raman, 1984; Fassbender, 1973; Yunus, 1989; Lindman, 1993-1995; Gadallah, 2010 | Anormalidades mitocondriales | |
| Elert, 1992 | Presencia de actividad muscular, detectada por EMG de superficie, en reposo | |
| Klaver-Krol, 2012 | Aumento en la velocidad de conducción en la fibra muscular | |
| Mengshoel, 1990; Jacobsen, 1991; Backman, 1988 | Disminución de la resistencia y fuerza muscular | ¿Alteraciones en el comportamiento de la resistencia eléctrica en reposo, contracción y pos contracción? |

Fuente**:** creación propia

# Capítulo 2. Aspectos clínicos de la fibromialgia

## 2.1. Definición

Los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (ACR por su sigla en inglés), definieron la FM como un desorden crónico, caracterizado por la presencia de dolor generalizado, acompañado de hipersensibilidad a la palpación en por lo menos 11 de 18 puntos sensibles predeterminados sobre el sistema musculoesquelético (Wolfe *et al.*, 1990).

En el año 2010 el ACR aceptó unos criterios preliminares que modificaron la definición de caso de FM, incluyendo la presencia de dolor crónico generalizado y de síntomas cognitivos, sueño no reparador, fatiga y una variedad de síntomas somáticos (Wolfe *et al.*, 2010). Estos criterios fueron finalmente aceptados en el año 2011 para su uso en estudios clínicos y epidemiológicos (Wolfe *et al.*, 2011a).

## 2.2. Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados en FM muestran cifras de prevalencia variables, teniendo en cuenta los métodos diferentes para la detección de pacientes, la inclusión de sujetos con dolor crónico generalizado y algunos estudios realizados sobre grupos de pacientes con enfermedades reumáticas más que sobre población general.

En una revisión sistemática de la literatura (Cavalcante *et al.*, 2006) se analizaron las publicaciones sobre prevalencia de la FM, utilizando los criterios de 1990, publicadas entre 1990 y 2005, encontrando una prevalencia entre 0.66% - 4.4%, mayor en mujeres que en hombres, y en edades entre 35 y 60 años.

Según los datos recolectados por el estudio estadounidense de salud y nutrición (NHANES 1999-2002), la prevalencia de dolor crónico

generalizado en población blanca no hispánica fue de 4.8% en mujeres y de 2.8% en hombres (Hardt, Jacobsen, Goldberg, Nickel, & Buchwald, 2008). En un estudio europeo conjunto de cinco países, utilizando un cuestionario telefónico, se determinó la prevalencia en población general en un 2.9% (Branco *et al.*, 2010).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR por sus siglas en inglés) han adelantado un programa de control de enfermedades reumáticas en países en vía de desarrollo, encontrando una prevalencia de FM en Perú de 1.4% y de 2.5% para Brasil (Chopra & Abdel-Nasser, 2008)

### 2.3. Fisiopatología

La causa de la hipersensibilidad en la FM es desconocida, pero probablemente involucra anormalidades en el sistema nervioso central (SNC), en los tejidos periféricos y una predisposición genética (Buskila, 2009). La FM se siente en la musculatura pero está relacionada con procesos de sensibilización central a nivel de las vías del dolor (Staud, 2006).

Característicamente los pacientes exhiben hiperalgesia a nivel de piel y músculos y alodinia mecánica. La hiperalgesia se define como un incremento de la respuesta dolorosa a estímulos nociceptivos como calor, frío o presión; la alodinia, es la repuesta dolorosa a un estímulo no nociceptivo como el tacto.

La FM se ha considerado un ejemplo de sensibilización central, caracterizado por una respuesta exagerada del SNC a estímulos sensitivos o aferentes, que normalmente son percibidos como inocuos, pero que se interpretan como dolorosos (Woolf, 1983). Esta condición se ha demostrado en estudios neurofisiológicos, por el incremento de la respuesta del SNC a

estímulos experimentales, al igual que la disminución de la capacidad del SNC de inhibir señales dolorosas, fenómeno conocido como disminución de la capacidad de modulación del dolor producido (*conditioned pain modulation* –CPM-) (Yarnitsky, 2010). Este proceso ocurre a nivel medular e involucra la activación de neurotransmisores (serotonina y norepinefrina), aunque otros neurotransmisores también han sido relacionados con el procesamiento del dolor como el GABA, los receptores canabionides, la sustancia P, el factor de crecimiento nervioso y los receptores opioides. El procesamiento del dolor no ocurre sólo a nivel medular, puesto que, a nivel cerebral, interactúan los centros sensoriales, afectivos y cognitivos (Ablin & Buskila, 2013).

No se conoce aún un modelo que explique cómo el dolor musculoesquelético localizado puede convertirse en generalizado. Es probable que la excitación inicial de los nociceptores debido a un daño tisular, sea un estímulo suficiente para originar sensibilización central a nivel medular o incluso a nivel cerebral. La sensibilización central puede originarse en un desequilibrio entre los mecanismos descendentes inhibitorios y los facilitadores. La reorganización de los centros cerebrales superiores puede ocurrir al mismo tiempo o después de la sensibilización de las neuronas de segundo orden (Arendt & Graven, 2011).

La sensibilización central o expansión del campo receptivo, se ha atribuido a la activación de sinapsis silentes o inactivas en la médula espinal por los estímulos nociceptivos provenientes del músculo. Esta estimulación se ha demostrado en modelos animales e incluso puede bloquearse con la aplicación de anestésicos locales sobre el músculo afectado, previniendo el desarrollo de la sensibilización central (Hoheisel, Koch, & Mense, 1994; Hoheisel, Sárdy, & Mense, 1997).

Estudios realizados con resonancia magnética nuclear funcional demuestran que ante estímulos de presión, los pacientes con fibromialgia activan áreas diferentes en la corteza e incluso hay actividad en la corteza contralateral comparados con sujetos normales (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002).

En el SNC se ha documentado un aumento de sustancia P a nivel de líquido cefalorraquídeo (LCR), que se correlaciona con pequeños aumentos en la intensidad del dolor (Russel, 1994). La aparición de dolor referido (sensación de dolor en un área distinta a la estimulada y que puede provenir de áreas de sensibilización central), se puede explicar por el mecanismo de expansión del campo receptivo, que se ha descrito cuando se estimulan diferentes estructuras, principalmente músculos, articulaciones y vísceras (Arendt *et al.*, 2011).

Los síntomas de hipersensibilidad muscular, fatiga, alteraciones en el estado del ánimo, se han podido inducir al perturbar la etapa IV del sueño, por lo que se ha considerado que las alteraciones en el patrón del sueño pueden jugar un papel primordial en la fisiopatología de la FM (Moldofsky & Scarisbrick, 1976).

También se han descrito alteraciones en los sistemas neuroendocrinos (Geenen *et al.*, 2002) e inmunes (Buskila *et al.*, 2008; Ortega *et al.*, 2009). Estudios recientes han llamado la atención sobre la asociación entre el incremento de la permeabilidad intestinal y la proliferación bacteriana intestinal con la presencia de síndromes dolorosos crónicos como: FM, síndrome de fatiga crónica y síndrome doloroso regional complejo. La influencia de la microbiota intestinal en el sistema inmune innato es a través de péptidos intestinales que inducen la producción de citoquinas y lipopolisacáridos, que tienen efectos sobre el SNC, especialmente sobre los patrones circadianos de la función adrenocortical (Galland, 2014). La

alteración en los patrones de sueño y respuesta al estrés pueden, en este caso, jugar un papel en la fisiopatogenia del dolor.

Varios estudios han demostrado la presencia de polimorfismos genéticos en los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos, dopaminérgicos y catecolaminérgicos (Buskila, 2009).

Otras líneas de investigación han seguido la hipótesis propuesta por los doctores Martínez-Lavin y Solano (Lerma *et al.*, 2011; Martinez-Lavin, 2007; Vargas-Alarcon *et al.*, 2012), sobre una disfunción del sistema nervioso autonómico como el origen de los hallazgos multisistémicos en la FM, proponiendo que se trata de un síndrome de dolor neuropático mantenido simpatéticamente. Los ganglios del asta dorsal responderían a un estímulo nocivo (trauma o infección) con un aumento de su inervación simpática, provocando una liberación de catecolaminas que originarían disparos continuos de la neurona sensitiva. Los canales de sodio del ganglio dorsal también estarían implicados en esta respuesta hipersensible, pues ellos actúan como detectores periféricos de nocicepción. Alteraciones en el canal de sodio identificado como Nav 1.7, que se expresa predominantemente en las neuronas sensitivas de los ganglios dorsales y en las neuronas de los ganglios simpáticos, en pacientes con FM, estarían relacionadas con la percepción de la intensidad del dolor por aumento de la excitabilidad de las neuronas del ganglio dorsal (Vargas-Alarcon *et al.*, 2012).

### 2.4. Manifestaciones clínicas

El dolor generalizado es el hallazgo más común y se presenta en el 97% de los pacientes, entendido como dolor que se localiza en el lado derecho y lado izquierdo del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura, acompañado de dolor en el esqueleto axial (cervical, lumbar, en el pecho o columna torácica). En esta definición, el dolor en el hombro o el glúteo se califican como dolor en ese segmento del cuerpo y la columna lumbar se

considera como un segmento aparte. Para considerarlo generalizado, el dolor debe estar presente por lo menos en tres segmentos (Wolfe *et al.*, 1990). Los sitios más frecuentes de dolor son hombros (84.3%), muslos (67.4%), región lumbar (64.3%) y brazos (48.6%) (Staud *et al.*, 2006).

Otros síntomas característicos son la fatiga, las alteraciones del sueño o sueño no reparador, y la rigidez matinal que se presentan entre el 73-85% de los pacientes. Las parestesias en extremidades, la cefalea y la ansiedad fueron reportadas por el 49-65% de los sujetos. Aproximadamente el 35% de los pacientes reportan síntomas de intestino irritable, fenómeno de Raynaud o síntomas Sicca (Wolfe *et al.*, 1990).

La mayoría de los pacientes refieren empeoramiento de los síntomas musculoesqueléticos con factores como el frío, la humedad, la ansiedad, la falta de sueño, el estrés, la fatiga y los cambios climáticos (Wolfe *et al.*, 1990).

Existe una superposición de síntomas entre la FM y otros síndromes clínicos como el síndrome de fatiga crónica, el síndrome temporomandibular, el síndrome de intestino irritable, la cistitis intersticial, el síndrome de migraña tensional y el síndrome de sensibilidad química múltiple (Aaron & Shiffman, 2000) (Aaron *et al.*, 2000).

### 2.5. Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico es eminentemente clínico, de acuerdo a la sintomatología de dolor musculoesquelético difuso, de más de tres meses de duración, asociado a la presencia de múltiples puntos sensibles dolorosos (Tender Points -TP-) y un rango de problemas psicofisiológicos asociados como fatiga, sueño no reparador, alteraciones emocionales y cognitivas. El signo distintivo es la sensibilidad a la presión sobre músculos específicos o sobre

las inserciones musculares (Wolfe *et al.*, 1990), pero no existe un test diagnóstico validado para FM (Dadabhoy *et al.*, 2008).

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología definió 18 áreas corporales como características para evaluar la presencia de puntos sensibles. Para llenar los criterios de hiperalgesia generalizada deben estar presente por lo menos 11 de los 18 puntos sensibles predeterminados, y la queja de dolor generalizado (por encima y por debajo de la cintura, lado derecho e izquierdo del cuerpo y en el esqueleto axial), de por lo menos 3 meses de duración. Estos criterios tienen una sensibilidad del 88.4% y una especificidad el 81.1%, para detectar pacientes con FM (Wolfe *et al.*, 1990) (ver figura 8).

Figura *8. Localización de los puntos sensibles según los criterios de clasificación de Fibromialgia de 1990*.
(Las Tres Gracias, Regnault 1793, Museo de Louvre-París). Tomado de Wolfe *et al.,* (1990)

En años posteriores surgieron críticas a la utilización de los criterios de 1990, en especial por el pobre conocimiento de los médicos para la evaluación de los puntos sensibles, en algunas series sólo el 34% de los pacientes remitidos a reumatología con el diagnóstico de FM realmente tenían la patología (Fitzcharles, 2003).

Además, no existe una razón clara para el límite de 11 puntos sensibles como mínimo, existiendo pacientes con síntomas claramente sugestivos de

FM y con un conteo de puntos sensibles menor (Ablin *et al.*, 2008). Otra deficiencia importante de los criterios, fue no considerar los otros síntomas claves de la FM como la fatiga, los síntomas cognitivos y otros síntomas somáticos (Mease *et al.*, 2009). Adicionalmente, los pacientes que mejoraban o que disminuía el número de puntos sensibles positivos ya no cumplían con los criterios diagnósticos dificultando su clasificación posterior (Wolfe *et al.*, 2010).

Finalmente, se considera que los criterios diagnósticos de 1990 son de utilidad en investigación pero no son criterios para uso clínico (Ablin *et al.*, 2008).

En el año 2010, el ACR aceptó unos criterios preliminares para el diagnóstico de la FM y una escala para la medición de los síntomas asociados, que eliminaba la evaluación de los puntos sensibles. Estos criterios son útiles para la evaluación clínica, tanto en atención primaria como en niveles especializados (Wolfe *et al.*, 2010). En estos criterios, modificados y aceptados en 2011, las variables más importantes son la presencia de dolor crónico generalizado (Índice de Dolor Crónico Generalizado, *Widespread Pain Index* -WPI-) y una escala categórica (Escala de Severidad de Síntomas, *Severity Scale* -SS-) para los síntomas cognitivos, el sueño no reparador, la fatiga y el número de síntomas somáticos. El diagnóstico de fibromialgia se establece cuando se obtiene un WPI ≥ 7 y SS ≥ 5 o WPI 3-6 y SS ≥ 9 (Wolfe *et al.*, 2011a) (Ver Anexo Nº1, Índice de dolor generalizado -WPI- y Escala de Severidad de Síntomas -SS-).

Los criterios preliminares propuestos en 2010 han demostrado tener una sensibilidad del 82% y una especificidad del 91%, esta última mayor comparada con los criterios de 1990 (Usui *et al.*, 2013). Utilizando los

criterios aceptados en 2011 (Wolfe *et al.*, 2011a) se propone un algoritmo diagnóstico para FM en la figura 9.

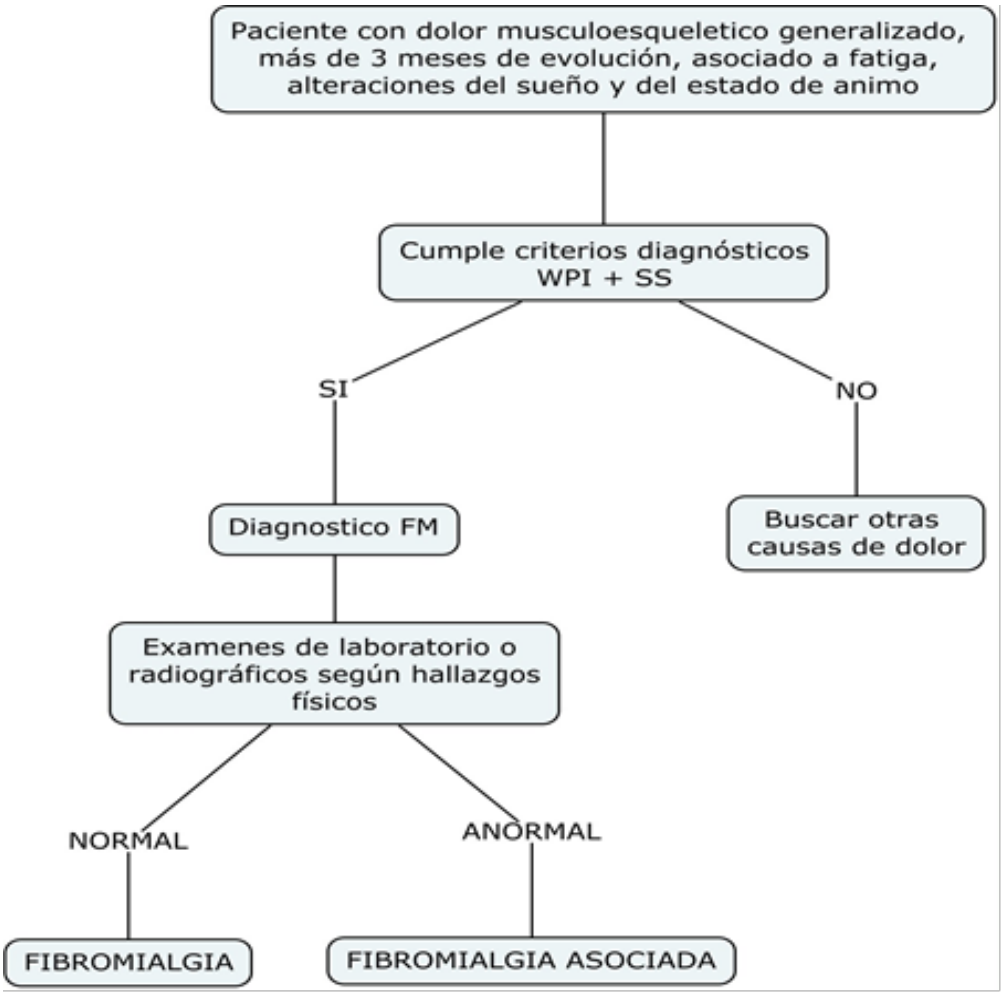



Figura 9. *Algoritmo para el diagnóstico de fibromialgia*
Fuente: creación propia

Los puntos sensibles (TP) se definen como áreas localizadas y específicas que producen dolor a la palpación, Okifuji y Cols (1997), desarrollaron un protocolo para la evaluación manual estandarizada de los puntos sensibles, y determinaron su sensibilidad (88.6%) y especificidad (71.4%).

En varios estudios se ha encontrado que el umbral de dolor a la presión es menor en mujeres que en hombres y esas diferencias parecen ser

específicas de cada músculo, aunque no están claras las causas de esas diferencias, parecen ser multifactoriales, incluyendo factores fisiológicos (grasa subcutánea y tamaño del músculo), culturales y psicológicos.

Los TP se pueden evaluar manualmente o con un algómetro. El algómetro provee una fuerza o presión conocida que se aplica sobre el cuerpo a través de un disco de goma en la punta. Estos instrumentos han mostrado ser confiables y dar resultados reproducibles (Nussbaum *et al.*, 1998); y tienen la ventaja de indicar la cantidad de presión exacta que se está aplicando en cada área. La tolerancia al dolor en un punto sensible específico varía de acuerdo a la superficie de contacto del algómetro y la cantidad y velocidad de la presión aplicada (White *et al.*, 1993).

En el estudio multicéntrico realizado por Wolfe y Cols en 1990, la evaluación con algómetro mostró que el 68.6% de los pacientes con FM tenían unos puntajes por debajo de 4 Kg/1.54 $cm^2$. Finalmente, el umbral para considerarlo un punto sensible positivo es que se refiera dolor con menos de 4 $kg/cm^2$ (392.25 kPa) (Wolfe *et al.*, 1990). La sensibilidad de los nociceptores musculares varía de acuerdo al tamaño de la punta del algómetro, sin embargo, se ha encontrado por encima de 3 $Kg/cm^2$ (294.19 kPa) tanto en hombres como en mujeres (Fischer, 1987). El umbral de dolor a la presión varía en diferentes partes de un mismo músculo, siendo menos sensible a la presión las zonas musculo-tendinosas que el vientre muscular (Binderup *et al.*, 2010).

**Otras medidas de evaluación del dolor**

La evaluación del dolor crónico no es sencilla por la subjetividad intrínseca que representa, se han establecido múltiples grupos de trabajo de organizaciones internacionales y proyectos de investigación para proponer diferentes instrumentos que permitan determinar la severidad de la gran variedad de síntomas asociados a la FM, y que sirvan además como

medida de control para evaluar los resultados de los tratamientos instaurados (Mease *et al.*, 2009; Salaffi *et al.*, 2011).

En 1991, Burckhardt y Cols desarrollaron un cuestionario de impacto de la FM (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* -FIQ-) para medir el impacto de la FM en la capacidad funcional y la calidad de vida, desde entonces ha sido utilizado con algunas modificaciones en varios estudios para evaluar los síntomas relacionados con la FM como dolor, fatiga, sensación de cansancio, rigidez, ansiedad, depresión y limitación para realizar actividades, el cuestionario ha sido adaptado y validado para su utilización en diferentes idiomas entre ellos el español (Burckhardt *et al.*,1991; Rivera *et al.*, 2004). (Ver anexo 2).

**2.6. Tratamiento**

El objetivo primario del tratamiento en pacientes con FM es mejorar la funcionalidad y la adaptación a los síntomas, se deben establecer objetivos realistas sobre los resultados del tratamiento. La evidencia señalada por los estudios clínicos apunta a que en el tratamiento de la FM se debe incluir una estrategia interdisciplinaria que enfatiza en la educación, ciertos medicamentos, ejercicio físico y terapia cognitivo conductual. Las recomendaciones están a favor de las opciones de tratamiento activas que incluyen el ejercicio físico y las intervenciones psicoterapéuticas, ya que han demostrado resultados superiores a la terapia medicamentosa (Clauw, 2009).

La disminución del umbral del dolor en la FM involucra vías neurológicas y neurotransmisores (serotonina y la norepinefrina), que actúan en la inhibición del dolor. Por esto, los medicamentos que actúan sobre estas vías descendentes han sido utilizados en el tratamiento de la fibromialgia. Ha sido demostrada la utilidad de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs), los inhibidores de

recaptación duales serotonina-norepinefrina (SNRIs) y los ligandos de canales de calcio, que actúan a nivel de las vías descendentes inhibitorias de dolor, tanto a nivel cerebral como espinal (Goldenberg, 2007). Para el manejo del dolor la mejor evidencia señala al tramadol solo o en combinación con acetaminofén, el uso de opioides o AINES (Analgésicos Antiinflamatorios de origen No Esteroideo) no han demostrado efectividad (Clauw, 2009)

Dentro de las recomendaciones más fuertes dadas en los consensos sobre el manejo de FM se incluye la información sobre el diagnóstico y la enfermedad, desde el punto de vista del paciente esto le permite entender la variedad de síntomas percibidos y disminuir la ansiedad generada al buscar otras explicaciones para cada uno de ellos. La educación sobre la enfermedad hace parte de las terapias multicomponente y también es altamente recomendada por los expertos (Häuser *et al.*, 2008).

# SECCIÓN II. ASPECTOS FÍSICOS, TÉCNICOS Y METODOLÓGICOS

## Capítulo 3. Elementos teóricos de la espectroscopia de bioimpedancia eléctrica

En este capítulo se presenta el artículo de revisión titulado “Miografía por impedancia eléctrica” (Colina-Gallo et al., 2016a) en el cual se abordan conceptos básicos de bioimpedancia eléctrica (BIE), empezando por la descripción de los fenómenos eléctricos, algunas consideraciones sobre la respuesta pasiva de los tejidos a la estimulación eléctrica, los componentes eléctricos involucrados en el modelo eléctrico de los tejidos biológicos, y las aplicaciones clínicas de la BIE, enfatizando en la técnica de miografía por impedancia eléctrica, utilizada en el trabajo central de esta tesis.

En la parte final del capítulo, se analizarán algunos factores que influyen en las respuestas eléctricas pasivas de los tejidos, y se explicará el modelo de Cole-Cole (Cole & Cole, 1941), aspectos necesarios para la posterior interpretación de los hallazgos descritos en el presente trabajo.

Para la nomenclatura y uso de cursivas y negrillas en los nombres de magnitudes, unidades y sus símbolos, se siguieron las usadas por (Grimnes & Martinsen, 2008).

## 3.1. Artículo Miografía por Impedancia Eléctrica

*Rev Col Med Fis Rehab 2016; 26(1):*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Miografía por impedancia eléctrica

## *Electrical impedance myography*

*Evelyn Colina Gallo, Carlos Augusto González Correa, David Alejandro Miranda Mercado*


### Resumen

La miografía por impedancia eléctrica es una técnica novedosa, rápida, fácil de usar, no invasiva e indolora y que permite obtener información sobre la estructura tisular, que no es posible obtener utilizando otras técnicas de electrodiagnóstico. Si bien, aún se trata de una técnica en desarrollo, los estudios y publicaciones en el tema permiten visualizar su potencial de aplicación en la práctica clínica. El propósito del presente trabajo es la difusión de esta nueva herramienta de evaluación, a partir de la revisión de algunos conceptos básicos de bioimpedancia, que permitan la interpretación de los resultados de los estudios publicados sobre el tema, para luego considerar su uso en el diagnóstico y evaluación de ciertas patologías neuromusculares comunes.


**Palabras clave:** bioimpedancia eléctrica, enfermedades neuromusculares, miografía por impedancia eléctrica.


### Abstract

Electrical impedance myography is a novel, fast, easy to use, non-invasive and painless technique that provides information on tissue structure not measurable using other electro-diagnostic techniques. While it is still under development, studies and publications on the subject allow visualizing their potential application in clinical practice. The purpose of this work is the dissemination of this new assessment tool, through a review of some basic concepts on bioimpedance, which allow the interpretation of results found in published studies on the topic, and, subsequently, a review of its uses in the diagnosis and evaluation of common neuromuscular diseases.


**Key words:** Electrical impedance, neuromuscular diseases, electrical impedance myography.

*Recibido:*
10 de marzo de 2016

*Aceptado:*
15 de mayo de 2016

*Autores:*
*Evelyn Colina Gallo*
Médico Fisiatra, Universidad de Caldas, Departamento de Acción Física Humana, Manizales, Colombia.

*Carlos Augusto González Correa*
Médico, PhD, Universidad de Caldas, Departamento de Ciencias Básicas, Grupo de investigación en Bioimpedancia-Eléctrica, Manizales, Colombia.

*David Alejandro Miranda Mercado*
Físico, Ing. Electrónico, PhD, Universidad Industrial de Santander, Escuela de Física, Grupo de Investigación CIMBIOS, Bucaramanga, Colombia.

*Correspondencia:*
evelyn.colina@ucaldas.edu.co

*Conflictos de interés:*
Ninguno

© 2016 Revista Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

## INTRODUCCIÓN

Desde la demostración por Luigi Galvani (siglo XVIII) de que la aplicación de corriente eléctrica sobre la médula espinal de una rana muerta producía actividad muscular, el interés científico por las interacciones entre la corriente eléctrica y los tejidos biológicos se ha mantenido. Las investigaciones se han desarrollado en dos líneas principales: la primera se ocupa de la producción y transmisión de potenciales eléctricos en el organismo, que es el campo de la electrofisiología, y la segunda estudia las propiedades eléctricas pasivas de los tejidos cuando se exponen a un campo eléctrico externo, ofreciendo una nueva forma de análisis estructural de órganos y tejidos[1,2], que es el campo de la Bio-impedancia Eléctrica (BIE). Estas dos líneas se han desarrollado de manera separada, probablemente porque los estudios electrofisiológicos demostraron su utilidad clínica de manera temprana. Sin embargo, los estudios por impedancia eléctrica aportan información sobre la integridad, densidad y celularidad de los tejidos, que no puede ser obtenida con los estudios electrofisiológicos tradicionales, pero requieren un análisis más detallado[3]. El presente artículo aborda los conceptos básicos de bioimpedancia eléctrica y del comportamiento de los tejidos biológicos a la exposición a un campo eléctrico, para, finalmente, hacer un resumen de las aplicaciones clínicas, especialmente en el campo del diagnóstico neurológico.

*Nota:* Cuando las letras se usan para designar magnitudes físicas, se escriben en cursiva, mientras que, cuando se usan para designar las unidades de dichas magnitudes, no se escriben en cursiva. En el caso de voltaje (magnitud física) y su unidad, el voltio, se utiliza la misma letra uve mayúscula. Por lo tanto, en cursiva (*V*) significa voltaje, mientras que, cuando no está en cursiva (V), significa voltio.

## GENERALIDADES DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA

La electricidad es un fenómeno físico asociado a la existencia y movimiento de cargas eléctricas. La carga eléctrica es una característica de la materia, como la masa, la cual se puede observar en toda la materia: por ejemplo, los protones tienen carga eléctrica positiva y los electrones carga eléctrica negativa. Cuando dos cargas eléctricas se encuentran en una región del espacio, separadas cierta distancia entre ellas, estas cargas experimentan una fuerza conocida como fuerza eléctrica. Así como, al aplicar una fuerza a un objeto para llevarlo desde el piso a una altura dada, se almacena una cierta cantidad de energía llamada energía potencial gravitatoria, al mantener separadas cargas eléctricas una cierta distancia, se almacena una cantidad de energía potencial llamada energía eléctrica. La energía por unidad de carga eléctrica, que se obtiene al realizar el cociente entre la energía eléctrica y el valor de la carga eléctrica, define una magnitud física que se llama diferencia de potencial o voltaje (*V*). En el Sistema Internacional de Medidas (SI), la fuerza se mide en *newtons* (N), la energía en julios (J) y la diferencia de potencial (o voltaje) en voltios (V)[1].

Cuando Alessandro Volta estudió la generación de energía eléctrica continua al apilar discos de plata y zinc, separados por cartón mojado en salmuera, dio origen a una nueva tecnología: la pila eléctrica. Si, por medio de un cable eléctrico, se conecta un bombillo a una pila eléctrica, por el bombillo circularán cargas eléctricas. Las cargas eléctricas en movimiento constituyen una magnitud física llamada corriente eléctrica (*I*, por intensidad de corriente eléctrica). En otras palabras, la corriente eléctrica corresponde a la cantidad de cargas eléctricas en movimiento por unidad de tiempo y, en el SI, se mide en amperios (A).

El físico alemán Simon Ohm (siglo XVIII) estudió la relación entre la corriente eléctrica y el voltaje y descubrió que, en ciertos materiales, conocidos como materiales óhmicos, se cumple que la corriente eléctrica que circula es directamente proporcional al voltaje aplicado e inversamente proporcional a la resistencia que dicho material ofrece al paso de esa corriente. A partir de aquí, se puede establecer una constante de proporcionalidad que se conoce como resistencia eléctrica (*R*) y se mide en ohmios (**Ω**). En otras palabras, Ohm descubrió que la corriente (*I*) y el voltaje (*V*) para materiales óhmicos están relacionadas por la simple expresión $V = R * I$. Esta relación matemática entre dichas magnitudes físicas descubierta por Simón Ohm se conoce como Ley de Ohm, a partir de la cual se puede definir el concepto de resistencia eléctrica (*R*)

Para un mismo valor de voltaje *V* aplicado a un material, por ejemplo un tejido biológico, la corriente que circula por el mismo depende del valor de la resistencia (*R*) del tejido examinado. Supóngase que se hace un experimento con una batería cuadrada de nueve voltios (9 V), entonces *V* = 9 V. Si un cierto material tiene una resistencia *R* = 1000 Ω, la corriente que circulará por el material será, por consiguiente, *I* = (9 V) / (1000 Ω) = 0,009 A (o sea 9 mA). Ahora, si consideramos un material con mayor oposición al flujo de corriente, es decir, con resistencia mayor al anterior, por ejemplo *R* = 9000 Ω (nueve veces mayor a la anterior), entonces, la corriente eléctrica que circulará por dicho material será *I* = (9 V) / (9000 Ω) = 0,001 A (o sea 1 mA), que es nueve veces menor que la corriente que circulaba por el material con resistencia *R* = 1000 Ω. Por lo tanto, un material con una resistencia eléctrica alta se opone más al flujo de la corriente eléctrica que un material con resistencia eléctrica baja.

Por otra parte, si se utiliza una fuente de corriente eléctrica, es decir, un instrumento que permite el paso de corriente controlada (en otras palabras, con valor constante), entonces, la corriente que circulará por el material será constante; por ejemplo *I* = 0,001 A (o sea, 1 mA). Si esta corriente se hace circular por un material con resistencia *R* = 1000 Ω, entonces, el voltaje que se observará será *V* = (1000 Ω) * (0,001 A) = 1 V, que es el voltaje o fuerza eléctrica necesaria para hacer pasar dicha corriente a través de esa resistencia. Ahora, si se hace circular esa misma corriente por un material con una resistencia mayor, por ejemplo *R* = 9000 Ω, entonces, el voltaje que se observará será *V* = (9000 Ω) * (0,001 A) = 9 V, que es el voltaje o fuerza eléctrica necesaria para hacer pasar esa misma corriente por el nuevo material, que es 9 veces más resistente, y, por ello, el segundo voltaje es 9 veces superior al primero. Así, ante un mismo estímulo de corriente, es decir, una corriente de la misma amplitud, un material con resistencia eléctrica alta responde con un voltaje alto, mientras que uno con resistencia eléctrica baja responde con un voltaje bajo.

Cuando se caracteriza un material hay dos casos posibles: a) con una excitación de voltaje, es decir, con amplitud constante para el voltaje y se mide la corriente que circula, en cuyo caso se dice que se está haciendo una medición potenciostática, mientras que b) cuando se excita con corriente fija y se mide la respuesta en voltaje, se dice que se está haciendo una medición galvanostática. En el caso de la Bioimpedancia Eléctrica, el segundo caso, b), es el más usado. Es decir, se aplica una corriente determinada, de amplitud constante, se mide la respuesta en voltaje y, con ello, mediante la expresión *R* = *V* / *I* (Ley de Ohm), se calcula la resistencia del medio a través del cual se pasa dicha corriente. Debe tenerse en cuenta que, cuando hablamos de bioimpedancia eléctrica, se puede tratar bien sea de una suspensión celular, un fragmento de tejido, un órgano o un organismo completo.

En el caso de los tejidos biológicos, el movimiento de cargas eléctricas por la influencia de un campo eléctrico se da, principalmente, por movimiento de iones (átomos cargados eléctricamente), tanto en el espacio extracelular, como en el espacio intracelular, cada uno de los cuales ofrece una cierta resistencia eléctrica al movimiento de dichas cargas[4].

Si se quiere producir una corriente eléctrica a través de tejidos biológicos, los iones en el interior de las células «tropezarán» contra sus membranas plasmáticas, lo que frena o impide su movimiento. La membrana ejerce, pues, una cierta oposición a la producción de corriente eléctrica en el interior de la célula, y a este tipo de oposición se da el nombre de reactancia capacitiva (*Xc*, también medida en ohmios). El término capacitiva está en relación con la capacidad que tiene la membrana celular de «almacenar» cargas eléctricas a ambos lados de sí misma: es decir, si se acumulan cargas eléctricas positivas del lado interno o intracelular de la membrana, en su lado opuesto o extracelular se acumulan cargas eléctricas negativas, y viceversa. Por esto, se dice que la membrana celular actúa como un capacitor, y su propiedad de almacenar dichas cargas se conoce como

capacitancia (*C*), la cual, en el SI, se mide en faradios (F).

La excitación eléctrica con la que se estudia un medio puede ser de dos tipos: a) corriente continua, como en el caso de las baterías o pilas, o b) corriente alterna, como en el caso de la energía de la red eléctrica doméstica. La corriente continua (*DC*, del inglés «direct current») mantiene un valor constante en el tiempo, no varía ni cambia de orientación, mientras que la corriente alterna (*AC*, del inglés «alternating current») se da como una excitación que varía en el tiempo. Para un medio excitado con corriente alterna, el movimiento de las cargas eléctricas, sean electrones o iones, cambia de dirección dependiendo del sentido del campo eléctrico; si se supone que se tienen cargas eléctricas negativas que solo se pueden mover hacia la derecha o izquierda en un espacio en forma cilíndrica, por ejemplo en un tubo, cuando el voltaje es más positivo a la derecha, las cargas negativas se moverán a la derecha, pero cuando el campo es más positivo a la izquierda, la corriente se invierte y, en este caso, las cargas negativas se moverán hacia la izquierda. Por su parte, las cargas positivas siempre irán en sentido contrario a las cargas negativas.

La corriente alterna puede ser de muchos tipos, siendo la sinusoidal la más utilizada, tanto para caracterizar materiales, como para transportar energía eléctrica en las redes eléctricas de uso doméstico e industrial. Una corriente alterna sinusoidal tiene tres características: amplitud, frecuencia y fase. La amplitud corresponde al máximo valor que puede tomar, la frecuencia es el número de ciclos (cambios de sentido de la corriente) por unidad de tiempo y la fase se relaciona con el momento de inicio de la señal sinusoidal con respecto a otra de la misma frecuencia que se toma como referencia.

Si la corriente que se aplica a un medio es alterna, entonces, cuando el sentido del campo eléctrico se invierte (es decir, el polo positivo pasa a ser negativo, mientras que el polo negativo pasa a ser positivo), las cargas que han «tropezado» contra la membrana celular se desplazan en sentido contrario hasta toparse de nuevo con la membrana, al lado opuesto de la célula. Por consiguiente, la corriente eléctrica (*I*) en el interior de la célula (es decir, el movimiento de los iones intracelulares) es baja a baja frecuencia (*f*, medida en hercios o Hz), pues el campo eléctrico se demora mucho en cambiar de sentido, siendo la resistencia eléctrica (*R*) alta. Si se aumenta la frecuencia (*f*), la corriente (*I*) que se produce en el interior de las células va a ser mayor a medida que la frecuencia aumenta, pues los iones se «tropezarán» menos contra la membrana, debido a que el cambio de sentido (inversión) del campo es supremamente rápido, y la resistencia eléctrica es baja. Es por ello que se puede decir que la resistencia específica total de un tejido biológico disminuye a medida que la frecuencia usada aumenta[5]. Esto se muestra en la figura 1.

Para el estudio de los materiales biológicos, se han propuesto modelos eléctricos equivalentes de los tejidos. En el más simple, el tejido está compuesto por dos caminos en paralelo: el primero es el camino extracelular, que representa una resistencia (*Re*) que no cambia con la frecuencia, y el segundo, el camino intracelular, en el cual se encuentra la resistencia eléctrica propia del líquido intracelular (*Ri*, que tampoco cambia con la frecuencia), seguida de un capacitor (C, que representa la membrana celular), el cual, como ya se ha dicho, ofrece una

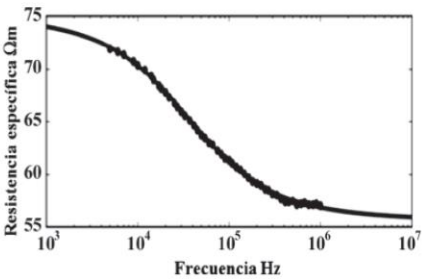



**Figura 1.** Variación de la resistencia específica de un tejido biológico en función de la frecuencia. Los puntos corresponden a mediciones realizadas a determinadas frecuencias, mientras que la línea continua corresponde a la curva obtenida con los valores teóricos que mejor se ajustan a un modelo matemático obtenido a partir de dichos valores experimentales.

oposición eléctrica llamada reactancia capacitiva (*Xc*), la cual disminuye al aumentar la frecuencia. Como se considera que la membrana actúa como un capacitor (C), en el modelo se representa como tal y se suele denominar como *Cm*[6]. Véase figura 2.

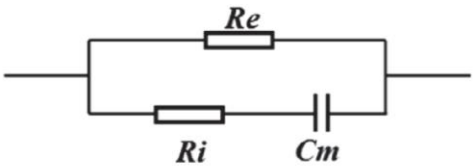



**Figura 2.** Modelo eléctrico simple de los tejidos biológicos.

En un modelo como el anterior, la oposición o resistencia al flujo de corriente se llama impedancia eléctrica (Z, medida en ohmios), para indicar que tiene una parte resistiva pura (*R*, que no cambia con la frecuencia) y una parte reactiva (*Xc*, que cambia con la frecuencia). Para el caso en estudio, en este artículo a la impedancia se le denomina Bioimpedancia Eléctrica (BIE), pues se trata de la impedancia eléctrica de materiales biológicos (suspensiones celulares, tejidos o partes de ellos, órganos u organismos, como ya se mencionó). Si los valores de estos dos componentes a diferentes frecuencias se dibujan en un plano cartesiano, en el cual se representa la parte resistiva (*R*) en la abscisa (eje horizontal o eje de las «x») y la reactancia capacitiva (*Xc*) en la ordenada (eje vertical o eje de las «y»), se obtendrá el diagrama mostrado en la figura 3.

Como se aprecia en la figura 3, la suma vectorial (geométrica) de estos dos componentes de resistencia *R* y *Xc* da como resultado la

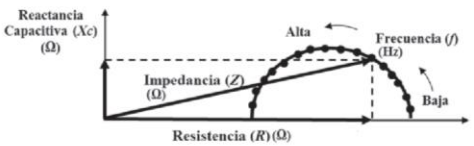



**Figura 3.** Variación de la resistencia y la reactancia de un tejido biológico en función de la frecuencia. El semicírculo se obtiene con los valores medidos a diferentes frecuencias (círculos rellenos), en los cuales los valores de *R* y *Z* son mayores a frecuencias bajas y van disminuyendo a frecuencias mayores.

resistencia total, que es lo que conocemos como la medida de la bioimpedancia eléctrica (Z). También aparece un nuevo elemento, que es el ángulo phi (φ), conocido como ángulo de fase, el cual puede suministrar información valiosa sobre el tejido analizado. Trigonométricamente, el ángulo de fase se puede definir como $\varphi = \arctan(Xc/R)$.

Finalmente, cuando se estudian tejidos u órganos por medio de la BIE, lo importante no es el valor de la resistencia neta que ofrecen, sino la resistividad de los mismos, que es la relación entre la resistencia ofrecida por un medio y el volumen estudiado. La resistividad (ρ, expresada en ohmios metro, **Ω**m, también conocida como resistencia específica) es el parámetro que permite, en buena medida, caracterizar los tejidos, distinguirlos entre sí e, igualmente, diferenciar entre tejido normal y tejido alterado o patológico[1]. La resistividad se pude calcular mediante la fórmula $\rho = (R * A) / L$, donde *R* es la resistencia en ohmios (**Ω**), *A* es el área de la sección transversal en metros cuadrados ($m^2$), y *L* es la longitud en metros (m). Obviamente, esto solo se cumple en cuerpos geométrica y estructuralmente homogéneos. En los tejidos biológicos, los principales factores que pueden cambiar los valores de su resistividad son, entre otros: la composición de los líquidos en él presentes (especialmente el tipo de iones y su concentración), y el tamaño y arquitectura de sus células (forma, organización de las mismas y separación entre ellas)[7,8].

## APLICACIONES CLÍNICAS DE LA BIE

Las respuestas bioeléctricas cambian de acuerdo con la composición y la arquitectura de los tejidos: por ejemplo, el tejido graso ofrece una resistencia mayor al paso de la corriente, comparado con el tejido muscular, dado que el primero contiene muy poco líquido (tanto extracelular como intracelular), mientras que el segundo es muy hidratado y, por lo tanto, contiene muchos más iones capaces de moverse bajo el influjo de un campo eléctrico. Son, pues, varias las aplicaciones que se derivan de la

utilización de la bioimpedancia eléctrica, teniendo en cuenta que se relacionan con la composición, el tamaño, el volumen y la forma geométrica de los tejidos. De esta manera, se pueden obtener dos tipos de información: una que brinda datos cuantitativos y cualitativos sobre los cambios de volúmenes, por ejemplo, en corazón, pulmón y arterias (cardiografía, neumografía y pletismografía por impedancia eléctrica, respectivamente); y otra que implica la determinación de las características de los tejidos biológicos en términos de volúmenes intracelular y extracelular, hidratación, densidad y caracterización celular[9] (conteo de células en una solución, como la determinación de hematocrito; control de volúmenes durante procedimientos de diálisis[10]; monitorización de isquemia tisular[11]; viabilidad de injertos o trasplantes[12]; detección de células cancerosas en mama[13], cérvix[14] y piel[15], entre otros).

Una de las aplicaciones más estudiadas han sido las técnicas de análisis de composición corporal, conocidas como Análisis de Bioimpedancia Eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés), que estiman el agua corporal total y su distribución entre los espacios intracelular y extracelular, la masa magra (o masa libre de grasa) y la masa grasa[16]. En este caso, se utiliza un arreglo llamado tetrapolar, con cuatro electrodos de superficie: dos electrodos que inyectan una corriente constante, ubicados distalmente en la mano y el pie derechos, y dos electrodos que registran el voltaje, ubicados proximales en la muñeca y el tobillo derechos[17]. Se asume una relación matemática entre la longitud al cuadrado del conductor (equiparada a la altura del individuo evaluado) y la resistencia eléctrica ($L^2/R$), con relación al agua corporal que contiene los electrolitos que conducen la corriente eléctrica. A baja frecuencia, cuando la corriente se produce primordialmente en el espacio extracelular, se determina el líquido extracelular; mientras que, a frecuencias altas, con las cuales la corriente circula prácticamente por todo el volumen del organismo, se calcula el agua corporal total. El líquido intracelular se calcula por la diferencia entre ambos valores[18].

La bioimpedancia eléctrica segmentaria (SBIA, por sus siglas en inglés) se empezó a utilizar a finales de los años 80, con el objetivo de superar algunas dificultades que ofrece el análisis corporal total. En especial, la pequeña contribución del tronco, que representando el segmento con mayor área de sección transversa del cuerpo (50%) aporta solo un 10% de la impedancia total, lo cual significa que en la bioimpedancia corporal total se analizan, fundamentalmente, los cambios que ocurren en la masa libre de grasa de las extremidades. Los cambios de masa magra o los acúmulos de líquidos abdominales (cirrosis, ascitis) no se reflejan adecuadamente en las mediciones corporales totales[19]. Además de la determinación de la composición corporal la SBIA se ha utilizado para evaluar la condición de hidratación en pacientes durante la hemodiálisis[20], monitorizar el desarrollo de edema posquirúrgico en miembros inferiores[21], evaluar la aparición de linfedema posterior a la resección ganglionar en cáncer de mama[22], seguimiento del proceso de cicatrización en piel[23], detección de sarcopenia en adultos mayores[24] y evaluar la presencia y severidad de lesiones musculares agudas[25,26].

## MIOGRAFÍA POR IMPEDANCIA ELÉCTRICA

En el año 2000, los doctores Aaron y Shiffman desarrollaron una técnica que llamaron inicialmente análisis de bioimpedancia eléctrica localizada, para diferenciarla de la SBIA, la cual se desarrolló, no con el fin de realizar cálculos de composición corporal, sino para evaluar grupos musculares de una forma no invasiva[27]. A diferencia de los estudios electrofisiológicos tradicionales, la miografía por impedancia eléctrica (EIM, por sus siglas en inglés) no estudia las propiedades eléctricas inherentes del tejido. De una forma similar al ultrasonido, evalúa un pequeño volumen corporal, aplicando una corriente externa constante al organismo y evaluando los patrones de respuesta registrados en la superficie. Esta respuesta, en vez de una imagen, brinda una serie de

parámetros eléctricos que describen el estado del músculo. Alteraciones como la atrofia y la pérdida de fibras musculares, el edema o la infiltración grasa provocarán cambios en las propiedades eléctricas del músculo[3].

Las mediciones de impedancia localizada se realizan en segmentos como brazo, antebrazo o muslo, en los cuales la simplicidad de la geometría permite desarrollar modelos matemáticos que relacionan los datos de impedancia con la anatomía o estructura de los tejidos subyacentes[28]. Teniendo en cuenta que la resistividad del tejido muscular es un orden de magnitud menor que la de la grasa y dos órdenes de magnitud menor que el hueso, estos no afectan significativamente el resultado de las mediciones, pudiendo atribuir los parámetros eléctricos obtenidos a las características del tejido muscular subyacente[29,30].

Algunos de los parámetros eléctricos analizados son la resistividad efectiva del músculo y el ángulo de fase ($\varphi$) asociado a las membranas celulares. La resistividad efectiva puede definirse como la resistencia eléctrica ordinaria de una unidad cúbica de músculo, y este valor se asume para la totalidad de ese músculo o complejo muscular[28]. Su cálculo requiere la determinación del área de sección transversa del músculo y la estimación del pliegue graso subcutáneo. En hombres adultos delgados, los pliegues grasos tienen un efecto mínimo sobre la resistividad efectiva y, para el resto, es suficiente con la medición de los pliegues grasos y la información acerca de las áreas de sección transversa del músculo brindada por los atlas de anatomía[27,30].

El ángulo de fase ($\varphi$) representa la forma en que las membranas celulares reflejan el desfase entre la corriente alterna aplicada y el voltaje medido, que directamente refleja la integridad de la membrana: en el caso de un daño completo de la membrana, la fase sería igual a 0, debido a que el componente de reactancia capacitiva ($Xc$) desaparece (véase figura 3), y el tejido solo presentaría una resistencia eléctrica ($R$) pura y no variable. Debido a la estructura única de la fibra muscular, cuando la corriente fluye de manera perpendicular al eje óseo subyacente, encuentra más membranas celulares por unidad de distancia, que si lo hiciera longitudinalmente, provocando una variación en la fase. Por esta razón también se ha utilizado la determinación de una fase promedio, teniendo en cuenta los datos obtenidos estimulando con la corriente a través y a lo largo de la fibra muscular[28].

Estos dos parámetros (resistividad, $\rho$, y ángulo de fase, $\varphi$) se han encontrado sensiblemente afectados en enfermedades neuromusculares sistémicas. Es así como los primeros trabajos de Rutkove y cols.[28] comparando los parámetros de controles normales versus sujetos con patologías neuromusculares diversas, como miopatía inflamatoria, amiotrofia diabética, poliomielitis y esclerosis lateral amiotrófica, mostraron una disminución del ángulo de fase ($\varphi$) y un aumento de la resistividad ($\rho$) a nivel del cuádriceps, en todos los sujetos con enfermedad neuromuscular generalizada. Incluso, la disminución en el ángulo de fase ($\varphi$) se correlacionó positivamente con la progresión de la debilidad muscular en sujetos seguidos en el tiempo, y aumentó en respuesta al tratamiento con corticoesteroides, en los casos en que estos fueron utilizados y produjeron mejoría de la fuerza muscular.

En esclerosis lateral amiotrófica, la miografía por impedancia eléctrica se ha propuesto como método sensible para detectar la progresión de la enfermedad, y se ha mostrado superior a la dinamometría manual y a las escalas de evaluación funcional[31]. Se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre sujetos normales y sujetos con atrofia muscular espinal e, incluso, es posible diferenciar entre sujetos con atrofia tipo 2 y sujetos con atrofia tipo 3. También muestra, además, una fuerte correlación positiva con la dinamometría manual[32]. Su sensibilidad para distinguir entre niños sanos y niños con distrofia de Duchenne es del 98%, correlacionándose bien con las escalas funcionales de fuerza muscular y caminata de los 6 minutos, y se ha propuesto su utilización

como biomarcador de la progresión de la enfermedad, junto a las medidas funcionales[33].

También, se han encontrado alteraciones en patologías localizadas, y de manera especial, se ha propuesto como una herramienta útil para diagnosticar y cuantificar la atrofia por desuso[34,35]. En un estudio realizado en sujetos inmovilizados con yeso por fracturas distales del miembro inferior, se determinó el ángulo de fase (φ) en una línea de tiempo desde el retiro inmediato de la inmovilización hasta la recuperación completa de la movilidad articular, encontrando que el ángulo de fase (φ) a 50 kHz era menor en el tibial anterior inmovilizado que en el sano, y aumentó progresivamente hasta la recuperación completa de la movilidad articular, llegando a valores comparables a los datos de normalidad, según edad, para este grupo muscular[34].

La disminución del ángulo de fase (φξ) también se ha documentado en atrofia muscular secundaria a radiculopatías cervical y lumbar, comprobadas por electromiografía, siendo más notorios los cambios en radiculopatía crónica que en denervación aguda[36].

En dolor lumbar agudo, se han detectado cambios, especialmente a bajas frecuencias, con disminución de la resistencia extracelular (*Re*) a nivel de los músculos paraespinales lumbares, secundario al edema (que aumenta el espacio extracelular), permitiendo una diferenciación confiable entre sujetos sanos y sujetos con patología lumbar aguda[37]. En lesiones musculares agudas, la acumulación de líquido por el edema postraumático y el daño de las membranas celulares origina una disminución de la resistencia (*R*) y de la reactancia (*Xc*) musculares, parámetros que recuperan los valores pre-lesión cuando se documenta la recuperación total del tejido por ecografía[26].

Se han encontrado diferencias significativas de la resistencia eléctrica (*R*) en músculos esternocleidomastoideos y paraespinales afectados en distonía cervical, comparados con músculos normales, parámetro que disminuyó notablemente después de la aplicación de toxina botulínica[38]. También se han encontrado diferencias en la impedancia eléctrica (Z) muscular en los estados de reposo, contracción isométrica y poscontracción, que pueden tener aplicación en el estudio de la fatiga muscular[39].

## MÉTODOS DE MEDICIÓN

La técnica más sencilla es la llamada miografía por impedancia eléctrica lineal, en la cual se aplica una corriente alterna de 400-800 µA (dependiendo del equipo usado), a una frecuencia de 50 kHz, utilizando dos electrodos de superficie (pueden utilizarse electrodos de electrocardiografía[40]) a distancia del segmento a evaluar, y dos o más electrodos de registro o voltaje sobre el eje de la zona de interés[36]. Por ejemplo, los electrodos de corriente pueden ubicarse bien sea en la mano y pie del lado del segmento a medir, o en la palma de las dos manos, mientras que los dos electrodos de voltaje se pueden colocar sobre el bíceps braquial a evaluar[41]. También es posible utilizar un arreglo «cercano» en el que los electrodos de corriente se sitúan próximos a los de voltaje[3]. Véase figura 4.

La corriente alterna utilizada es de amplitud constante, alta frecuencia y baja intensidad, no origina despolarización neuronal ni muscular, y, aunque pase a través del área cardíaca, es tan débil, que el riesgo de producir arritmias cardíacas es extremadamente poco probable[36].

Los parámetros calculados por el bioimpedanciómetro, a partir del voltaje medido por los electrodos, varían según los equipos, pero, generalmente, son la resistencia (*R*), la reactancia capacitiva (*Xc*) y el ángulo de fase (φ). Los dos primeros (*R* y *Xc*) pueden afectarse por el tamaño y la geometría del tejido muscular, pero el ángulo de fase (φ) es independiente de las variaciones geométricas. En los casos de atrofia muscular, se espera una reducción del ángulo de fase (φ), con incremento de la resistencia eléctrica (*R*) y disminución de la reactancia capacitiva (*Xc*) del tejido[36].

**Figura 4.** Ejemplo de dos arreglos para mediciones de miografía por impedancia eléctrica en el bíceps braquial del lado derecho: a) con electrodos de corriente distales, b) con electrodos de corriente cercanos.

También es posible realizar el estudio con varias frecuencias, en cuyo caso la miografía por impedancia eléctrica con multifrecuencia ofrece todo el espectro de respuesta de resistencia eléctrica (Z) del tejido muscular, permitiendo evaluar el espacio intra y extracelular a través de la utilización de modelos eléctricos, como el de Cole-Cole[42].

Para mejorar la reproducibilidad de las mediciones y estandarizar la ubicación de los electrodos, se han desarrollado arreglos de electrodos que contienen cuatro electrodos de plata (dos de corriente y dos de voltaje) ensamblados en una barra de plástico y con un aplicador para sostener manualmente[43]. Este caso de arreglo cercano[3], debido a que los electrodos de corriente no están separados de los de voltaje, tiene la desventaja de que el efecto de la grasa subcutánea se incrementa. Sin embargo, estos aditamentos han probado su utilidad en estudios clínicos en niños[44].

Con el objetivo de diferenciar entre patologías neuropáticas y miopáticas, se ha propuesto la determinación de las propiedades eléctricas del músculo, realizando las mediciones de manera longitudinal y transversal sobre el músculo de interés. Debido a la disposición longitudinal de las fibras musculares, la resistencia eléctrica (*R*) es menor cuando la corriente fluye en su mismo sentido que cuando atraviesa distintas fibras musculares, propiedad que se conoce como anisotropía[45]. La determinación de la anisotropía, rotando los electrodos sobre la zona de medición, ha demostrado diferencias prometedoras entre patologías musculares, que principalmente afectaría la estructura columnar de las fibras musculares, y las neuropáticas en las que existiría una relativa preservación de dicha estructura[46].

## CONCLUSIONES

La miografía por impedancia eléctrica es una técnica no invasiva, de bajo costo, fácil de usar, indolora, que no requiere esfuerzos ni participación por parte del paciente y, por lo tanto, completamente objetiva, y que puede ser utilizada en enfermedades neuromusculares para su diagnóstico, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. Puede ser realizada en prácticamente cualquier músculo superficial, es rápida y requiere un entrenamiento mínimo[31]. Aún es una técnica en desarrollo y, si bien se dispone de tablas de normalidad (como el ángulo de fase [φ][41] y la resistividad[47] para algunos grupos musculares), las mediciones pueden variar de acuerdo con el tamaño de los electrodos utilizados y la distancia de colocación de los electrodos de medición[41].

Es útil para diferenciar entre sujetos sanos y enfermos, en el seguimiento de la severidad de las patologías neuromusculares, y se ha propuesto su utilidad en estudios clínicos que deseen evaluar la respuesta a una terapéutica[44,48]. Sin

embargo, aún no es útil para diferenciar entre distintos tipos de patología neuromuscular[29].

Las alteraciones detectadas usando miografía por impedancia eléctrica se explican por una variedad de factores, incluyendo cambios en el tamaño de la fibra muscular, alteraciones en la organización tisular, aumento del tejido conectivo e infiltración grasa[49]. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los cambios en los parámetros eléctricos en las diferentes patologías aún requieren ser mejor dilucidados, para que su utilización como diagnóstico diferencial entre distintas enfermedades neuromusculares sea completamente válida[50].

## REFERENCIAS


1. Morucci JP, Valentinuzzi ME, Rigaud B, Felice CJ, Chauveau N, Marsili PM. Bioelectrical Impedance Techniques in Medicine. Part I: Bioimpedance Measurement. Crit Rev Biomed Eng. 1996; 24(4-6): 223-351.

2. Grimnes S, Martinsen Ø. Bioimpedance and bioelectricity basics. Second Edi. Elsevier Ltd; 2008.

3. Rutkove SB. Electrical Impedance Myography: Background, Current State, and Future Directions Seward. Muscle Nerve. 2009; 40(6): 936-46.

4. Grimnes S, Martinsen Ø. Bioimpedance and bioelectricity basics. London: Academic Press; 2000. p. 223-24

5. Schwan HP, Kay CF. Specific Resistance of Body Tissues. Circ Res. 1956 Nov 1; 4(6): 664-70.

6. Pethig R, Kell DB. The passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics and biotechnology. Phys Med Biol. 1987; 32(8): 933-70.

7. Honq J, Kandasamy K, Maritmuthu M, Choi C, Kim S. Electrical cell-substrate impedance sensing as a non-invasive tool for cancer cell study. Analyst. 2011; 136(2): 237-45.

8. Heileman K, Daoud J, Tabrizian M. Dielectric spectroscopy as a viable biosensing tool for cell and tissue characterization and analysis. Biosens Bioelectron [Internet]. Elsevier; 2013 Nov 15 [cited 2014 Aug 14]; 49: 348-59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796534

9. Ivorra A. Bioimpedance monitoring for physicians: an overview. Cent Nac Microelectrònica Biomed ... [Internet]. 2003 [cited 2014 Sep 23]; 2002: 1-35. Available from: http://www.cnm.es/~mtrans/PDFs/Bioimpedance_for_physicians_rev1.pdf

10. Zhu F, Schneditz D, Kaufman AM, Levin NW. Estimation of body fluid changes during peritoneal dialysis by segmental bioimpedance analysis. Kidney Int [Internet]. 2000 Jan; 57(1): 299-306. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10620212

11. Fallert MA, Mirotznik MS, Downing SW, Savage EB, Foster KR, Josephson ME, et al. Myocardial Electrical-Impedance Mapping Of Ischemic Sheep Hearts And Healing Aneurysms. Circulation [Internet]. 1993; 87(1): 199-207. Available from: <Go to ISI>://A1993KG43400023

12. Harms J, Schneider A, Baumgartner M, Henke J, Busch R. Diagnosing acute liver graft rejection: experimental application of an implantable telemetric impedance device in native and transplanted porcine livers. Biosens Bioelectron. 2001; 16(3): 169-77.

13. Malich A, Böhm T, Facius M, Kleinteich I, Fleck M, Sauner D, et al. Electrical impedance scanning as a new imaging modality in breast cancer detection—a short review of clinical value on breast application, limitations and perspectives. Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip. 2003; 497(1): 75-81.

14. Miranda-Mercado DA, Barrero-Pérez JG, Echeverri-Perico JH. Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopia de impedancia eléctrica. SaludUIS. 2006; 38.

15. Aberg P. Skin cancer as seen by electrical impedance. Tesis. Karolinska Institute; 2004.

16. Fuller N, Elia M. Potential use of bioelectricalimpedance of the "whole body" and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. Eur J Clin Nutr. 1989; 43: 779-91.

17. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. J Appl Physiol. 1986; 60(4): 1327-32.

18. Lukaski HC, Johnson E, Bolonchuk WW, Lykken G. Assessment impedance of fat-free mass using bioelectrical measurements of the human body. Am J Clin Nutr. 1985; 41: 810-7.

19. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. Clin Nutr [Internet]. 2004 Oct [cited 2013 May 23]; 23(5): 1226-43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380917

20. Zhu F, Kuhlmann MK, Kotanko P, Seibert E, Leonard EF, Levin NW. A method for the estimation of hydration state during hemodialysis using a calf bioimpedance technique. Physiol Meas. 2008 Jun; 29(6): S503-16.

21. Codognotto M, Piazza M, Frigatti P, Piccoli A. Influence of localized edema on whole-body and segmental bioelectrical impedance. Nutrition. 2008 Jun; 24(6): 569-74.

22. Ward L, Winall A, Insenring E. Assessment of bilateral lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21: 409-18.

23. Lukaski HC, Moore M. Bioelectrical impedance assessment of wound healing. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2012 Jan; 6(1): 209-12. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3320840&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

24. Chang C-I, Chen C-Y, Huang K-C, Wu C-H, Hsiung CA., Hsu C-C. Comparison of three BIA muscle indices for sarcopenia screening in old adults. Eur Geriatr Med [Internet]. 2013 Jun [cited 2013 Jul 23]; 4(3): 145-9. Available from: http://linkinghub. elsevier.com/retrieve/pii/S187876491 2006882

25. Nescolarde L, Yanguas J, Medina D, Rodas G, Rosell-Ferrer J. Assessment and follow-up of muscle injuries in athletes by bioimpedance: preliminary results. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc [Internet]. 2011 Jan; 2011: 1137-40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22254515

26. Nescolarde L, Yanguas J, Lukaski HC, Alomar X, Rosell-Ferrer J, Rodas G. Localized bioimpedance to assess muscle injury. Physiol Meas. 2013 Feb; 34: 237-45.

27. Aaron R, Shiffman CA. Using Localized Impedance Measurements to Study Muscle Changes in Injury and Disease. Ann N Y Acad Sci. 2000; 904: 171-80.

28. Rutkove SB, Aaron R, Shiffman CA. Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. Muscle Nerve. 2002; 25: 390-7.

29. Esper GJ, Shiffman CA., Aaron R, Lee KS, Rutkove SB. Assessing neuromuscular disease with multifrequency electrical impedance myography. Muscle and Nerve. 2006; 34(5): 595-602.

30. Tarulli AW, Chin AB, Lee KS, Rutkove SB. Impact of skin-subcutaneous fat layer thickness on electrical impedance myography measurements: an initial assessment. Clin Neurophysiol [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Jul 23]; 118(11): 2393-7. Available from: http://www.pubmed central.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2080664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

31. Rutkove SB, Caress JB, Cartwright MS, Burns TM, Warder J, David WS, et al. Electrical impedance myography as a biomarker to assess ALS progression. Amyotroph Lateral Scler. 2012; 13(5): 439-45.

32. Rutkove SB, Shefner JM, Gregas M, Butler H, Caracciolo J, Lin C, et al. Characterizing spinal muscular atrophy with electrical impedance myography. Muscle and Nerve. 2010; 42(6): 915-21.

33. Rutkove SB, Darras B. Electrical impedance myography for the assessment of children with muscular dystrophy: a preliminary study. J Phys Conf Ser. 2013; 434(1).

34. Tarulli AW, Duggal N, Esper G, Garmirian L, Fogerson P, Lin C, et al. Electrical impedance myography in the assessment of disuse atrophy. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2009 [cited 2013 Dec 2]; 90(10): 1806-10. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003999309003712

35. Shiffman CA. Circuit Modelinf of the Electrical Impedance Part III: Disuse Following Bone Fracture. Physiol Meas. 2013; 34(5): 487-502.

36. Rutkove SB, Esper GJ, Lee KS, Aaron R, Shiffman CA. Electrical impedance myography in the detection of radiculopathy. Muscle and Nerve. 2005; 32(3): 335-41.

37. Ching CT-S, Chen Y-C, Lu L-H, Hsieh PF, Hsiao C-S, Sun T-P, et al. Characterization of the muscle electrical properties in low back pain patients by electrical impedance myography. PLoS One [Internet]. 2013; 8(4): e61639. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3632516&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

38. Lungu C, Tarulli AW, Tarsy D, Mongiovi P, Vanderhorst VG, Rutkove SB. Quantifying muscle asimmetries in cervical dystonia with electrical impedance: A preliminary assessment. Clin Neurophysiol. 2011; 122(5): 1027-31.

39. Clemente F, Romano M, Bifulco P, Cesarelli M. Study of muscular tissue in different physiological conditions using electrical impedance spectroscopy measurements. Biocybern Biomed Eng [Internet]. Korea Institute of Oriental Medicine; 2014; 34(1): 4-9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbe.2013.10.004

40. Caicedo-Eraso JC, González-Correa CH, González-Correa CA. Use of electrocardiogram (ECG) electrodes for Bioelectrical Impedance Analysis (BIA). J Phys Conf Ser. 2012 Dec 20; 407: 012008.

41. Rutkove SB, Fogerson P, Garmirian L, Tarulli AW. Reference Values for 50 kHz Electrical Impedance Myography. Muscle Nerve. 2008; 38(3): 1128-32.

42. Cole KS, Cole RH. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. J Chem Phys [Internet]. 1941; 9(4): 341. Available from: http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/9/4/10.1063/1.1750906

43. Narayanaswami P, Spieker A, Mongiovi P, Keel J, Muzin S, Rutkove SB. Utilizing a handheld electrode array for localized muscle impedance measurements. Muscle Nerve. 2012; 46(2): 257-63.

44. Geisbush TR, Visyak N, Madabusi L, Rutkove SB, Darras BT. Inter-session reliability of electrical impedance myography in children in a clinical trial setting. Clin Neurophysiol [Internet]. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2014; Available from: http://linkinghub. elsevier.com/retrieve/pii/S1388245714008098

45. Fatt P. an Analysis of the Transverse Electrical Impedance of Striated Muscle. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1964; 159: 606-51.

46. Garmirian L, Chin AB, Rutkove SB. Discriminating neurogenic from myopathic disease via measurement of muscle anisotropy. Muscle Nerve. 2009; 39(1): 16-24.

47. Shiffman CA, Rutkove SB. Circuit Modeling of the Electrical Impedance: Part II Normal Subjects and System Reproducibility. Physiol Meas. 2013; 34(2): 223-35.

48. Li J, Sung M, Rutkove SB. Electrophysiologic Biomarkers for Assessing Disease Progression and the Effect of Riluzole in SOD1 G93A ALS Mice. PLoS One. 2013; 8(6): 1-7.

49. Ahad M, Fogerson P, Rosen G, Narayanaswami P, Rutkove SB. Electrical characteristics of rat skeletal muscle in immaturity, adulthood, and after sciatic nerve injury and their relation to muscle fiber size. Physiol Meas. 2009; 30(12): 1415.

50. Li J, Jafarpoor M, Bouxsein M, Rutkove SB. Distinguishing neuromuscular disorders based on the passive electrical material properties of muscle. Muscle Nerve [Internet]. 2014; (April 2014): 49-55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752678

## 3.2. Algunos factores que influyen en la respuesta pasiva del tejido biológico a la estimulación eléctrica

Los tejidos biológicos y las células en suspensión muestran propiedades eléctricas que dependen de la frecuencia de la señal de excitación y su impedancia eléctrica suele exhibir tres dispersiones características α, β y γ. Este comportamiento se explica por la presencia de diferentes compartimientos en el material biológico, especialmente membranas, macromoléculas y los fluidos contenidos dentro y fuera de las membranas (Schwan, 1957).

La dispersión α, observada a bajas frecuencias (en el rango de los MHz – kHz), se asocia a procesos de difusión iónica alrededor de la membrana celular. En el tejido muscular se ha relacionado con la presencia del retículo sarcoplásmico (Schwan, 1957). También se ha correlacionado con la magnitud del potencial de membrana celular (Prodan *et al.*, 2008).

La dispersión β, se encuentra en la región de kHz - 10 MHz, y se suele asociar a la estructura celular de los tejidos como membranas que son pobremente conductoras y que separan el citoplasma y el espacio extracelular. El tiempo de carga de las membranas está determinado por su capacitancia, el tamaño de la célula y la resistividad de los fluidos. La parte final de la dispersión β se asocia a los efectos causados por las proteínas y por las organelas intracelulares como el núcleo y las mitocondrias (Schwan, 1957).

La dispersión γ, se encuentra por encima de 0.1 GHz, y corresponde a la polarización de las moléculas de agua (Schwan, 1957) (ver figura 10).

Entre la dispersión β y la dispersión γ ocurren una cierta cantidad de subdispersiones atribuidas a los momentos bipolares de las grandes

moléculas como las proteínas, las organelas celulares y los biopolímeros (Heileman *et al.*, 2013).

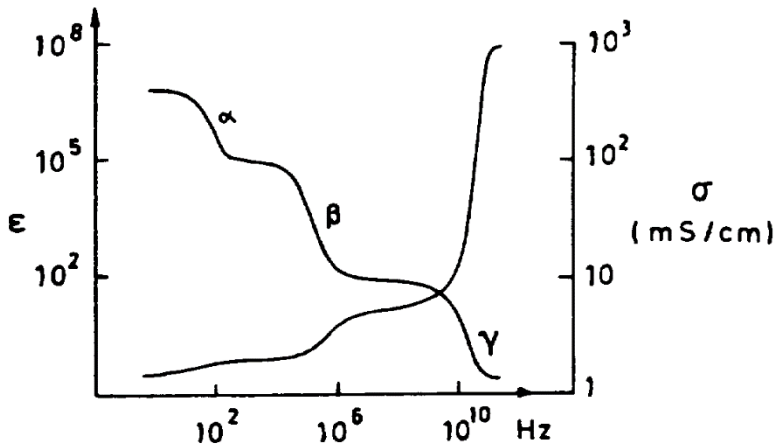



Figura 10. Representación de la permitividad y la conductividad en tejidos biológicos en función de la frecuencia.
Tomado de Schwan (1957).

En el presente trabajo se utilizará un rango de frecuencias entre 5 kHz – 1 MHz, por lo tanto, se estudiarán los fenómenos eléctricos que ocurren, fundamentalmente, en la dispersión β.

Como se ha mencionado la unidad básica de los tejidos vivos son las células, las cuales poseen membranas celulares que separan el medio intracelular del extracelular, y que determinan la impedancia eléctrica del tejido en la zona entre algunos Hz y 10 MHz. El medio extracelular es básicamente una solución iónica, siendo los iones más importantes el $Na^+$ y el $Cl^-$. Las propiedades eléctricas dependerán de los parámetros físicos o químicos que alteren las concentraciones o movilidad iónicas: por ejemplo, la temperatura y la concentración iónica tienen una relación lineal con la conductividad y, por lo tanto, disminuyen la resistencia. El medio intracelular también tiene iones, pero en este caso los principales transportadores de carga son $K^+$, proteínas, fosfatos, sulfatos y ácidos orgánicos. Además de los iones y las moléculas cargadas eléctricamente, en el interior de la célula

existen organelas, que a su vez tienen membranas formadas por materiales dieléctricos de baja conductividad. La impedancia del medio intracelular es una mezcla de propiedades conductivas y capacitivas, pero, tradicionalmente, se ha simplificado atribuyéndole solo propiedades conductivas (Ivorra, 2003).

Las mediciones de las propiedades eléctricas de los tejidos son más complejas que las realizadas en células en suspensión, debido a que estos no son completamente homogéneos. Los tejidos contienen diferentes células que varían en morfología, disposición, agregación, adhesión, actividad de los canales iónicos y expresión proteica y genética, todos ellos factores que afectan el espectro de bioimpedancia (Heileman *et al.*, 2013b). Por ejemplo, entre mayor sea el número de células (del mismo tamaño y forma) y más cercanas se dispongan, mayor será la resistencia eléctrica del espacio extracelular. Algunos tejidos, como el muscular, exhiben una marcada anisotropía eléctrica (Schwan *et al.*, 1956). Las células musculares se orientan siguiendo el eje mayor de la extremidad, lo cual se refleja en sus respuestas eléctricas: la conducción eléctrica en sentido longitudinal a la fibra muscular es más fácil que en sentido transversal, donde se encuentran un número mayor de membranas celulares.

Algunas condiciones patológicas como la isquemia, la necrosis o el edema implican alteraciones celulares que se reflejan en cambios en las propiedades eléctricas. Cuando hay una disminución del aporte sanguíneo y por lo tanto de oxígeno, la célula es incapaz de mantener funcionando sus bombas iónicas y el agua extracelular penetra en su interior, aumentando el volumen celular. Como consecuencia, la resistencia al paso de la corriente por el medio extracelular se incrementa. Las medidas de bioimpedancia a baja frecuencia son un indicador en caso de isquemia tisular (Ivorra, 2003). En los casos de necrosis tisular, hay una pérdida de integridad de la membrana celular, originando una continuidad entre el

medio intracelular y extracelular, con la consecuente disminución de la impedancia a bajas frecuencias (Haemmerich *et al.*, 2003).

### 3.3. Modelo Cole-Cole

El modelo de dos resistencias y un capacitor ha sido utilizado por varios autores para explicar las medidas de bioimpedancia en suspensiones celulares estimuladas con corriente alterna entre 10 Hz y algunos megahertz. Sin embargo, los tejidos no son homogéneos, y la membrana se comporta como un capacitor con pérdidas (por efecto de su componente resistivo), por lo cual es necesario sustituir la capacitancia del modelo anterior por un elemento de fase constante (CPE), que permita modelar el comportamiento de la doble capa como un capacitor imperfecto que depende de la frecuencia. El modelo paramétrico de Cole-Cole permite describir las propiedades dieléctricas de los tejidos en función de la frecuencia (Cole & Cole, 1941), siendo uno de los más utilizados. En este modelo se tiene en cuenta la respuesta de un dieléctrico a una fuerza sinusoidal en función de la frecuencia, que implica el almacenamiento de energía y la dispersión de la misma por un mecanismo de interacción molecular.

La impedancia del elemento de fase constante, CPE, tiene un componente real, $R$, que se asocia con la conducción eléctrica por un medio, y un componente imaginario, $X$, que es la reactancia capacitiva y que se asocia al almacenamiento de energía eléctrica. Entonces, $\boldsymbol{Z}_{CPE} = R + jX$.

El análisis de resultados experimentales realizados por Cole & Cole (1941), sobre diferentes tipos de dieléctricos les permitieron teorizar sobre un comportamiento general en el mecanismo de dispersión que involucraba la constante α, aunque el fenómeno físico subyacente no estuviese claro. El comportamiento exhibido por los dieléctricos requería que su mecanismo

de dispersión fuera equivalente a una impedancia compleja, lo cual implica un almacenamiento de energía en adición a un mecanismo de dispersión. La ecuación de Cole-Cole se expresa como:

$$\boldsymbol{Z} = R_{\infty} + \frac{Ro - R\infty}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} \qquad (1)$$

Donde ω, es la frecuencia angular de la señal de excitación, $R_{\infty}$, la resistividad a alta frecuencia o infinita, $R_0$, la resistividad a baja frecuencia o frecuencia 0, $\tau$ el tiempo de relajación del tejido, es decir, el tiempo que se demora en polarizarse o despolarizarse, y α el parámetro de dispersión.

En la figura 11 se presenta un circuito eléctrico formado por dos resistencias y un elemento de fase constante, el cual tiene una impedancia igual a la del modelo de Cole-Cole, ecuación (1).

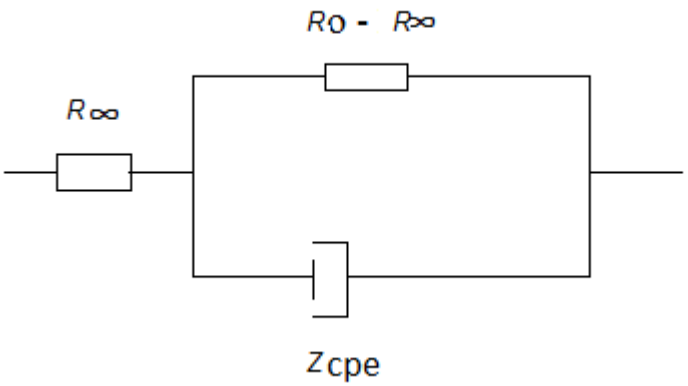



Figura11.*Circuito eléctrico equivalente según modelo de Cole-Cole*
Fuente: creación propia

El parámetro $R_0$, está relacionado con la oposición a la conducción eléctrica por el espacio extracelular. En un tejido sano, la distancia entre células es mínima, pero permite el paso de corriente a través del espacio extracelular. Sin embargo, cuando existe hipoxia, la membrana celular es incapaz de

generar energía para activar las bombas iónicas y el agua extracelular penetra a la célula, originando edema celular y disminuyendo el espacio extracelular, con el incremento subsecuente de la resistencia extracelular (Ivorra, 2003).

$R_\infty$, se puede asociar con la resistencia al flujo de corriente por el espacio intracelular. Se espera que un tejido normal permita una menor corriente de desplazamiento, en el interior de la célula, que un tejido anormal o canceroso (Miranda, Barrero, & Echeverri, 2006)

Tau $(\tau)$, es el tiempo que se demoran las moléculas y los dipolos en estabilizarse ante una excitación eléctrica externa. En un tejido sano, las moléculas que lo constituyen tenderán a mantener las características del tejido y, por lo tanto, después de una estimulación eléctrica, se tomarán un tiempo mayor en estabilizarse. Por el contrario, si el tejido tiene una alteración en su integridad este tiempo será menor (Miranda-Mercado *et al.*, 2006).

El parámetro α, se puede interpretar de diferentes maneras, una de ellas es considerarlo como una medida de la distribución de los tiempos de relajación que tienen que ver con diferentes grados de interacción molecular, la presencia de uniones estrechas, la anisotropía del tejido y el tamaño celular. Como se ha mencionado previamente, el parámetro α refleja el comportamiento de la membrana celular, en cuanto a sus características principalmente resistiva o capacitiva (Miklavcic *et al.*, 2006). Caracterizar los tejidos con el parámetro α tiene la ventaja de que no es dependiente de la geometría del tejido (siempre y cuando el volumen sea constante) y tampoco depende de la frecuencia, pues se trata de una constante del material (Grimnes & Martinsen, 2000). Su significancia física no está clara, pero se considera que se relaciona con la homogeneidad del tejido y el tamaño y distribución de las células (Ivorra, 2003). Pero también

está reflejando lo que sucede en las interfases originadas por las membranas celulares y su permeabilidad. El CPE, tiene un comportamiento entre resistencia (cuando α = 1) y capacitor (cuando α = 0) (Miklavcic et al., 2006).

# Capítulo 4. Aspectos técnicos

Con el fin de explorar las posibles técnicas de medición de bioimpedancia eléctrica de los segmentos corporales, aplicables para ser utilizados en sujetos con FM, se decidió realizar la comparación de los tres principales métodos de bioimpedancia segmentaria descritos en la literatura, frente a una propuesta propia para determinar si existían diferencias significativas en los datos de resistencia segmentaria. Con este primer trabajo exploratorio de las técnicas segmentarias se elaboró el artículo, reproducido a continuación, titulado “Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (electrode) Displacement” (Colina-Gallo et al.,2016b), en el cual se propone una variación a una de las técnicas de medición de bioimpedancia segmentaria descrita en la literatura, y se ofrece una nomenclatura para identificar la posición de los electrodos de corriente y de registro.

Posterior a la presentación del artículo, se describe el modelo del segmento finalmente escogido, se relacionan algunos estudios que aportaron en el planteamiento de los cálculos necesarios para obtener la resistividad muscular, y la determinación de los parámetros característicos del modelo de Cole-Cole.

## 4.1. Artículo *Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a single Lead (electrode) Displacement*

# Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a Single Lead (Electrode) Displacement

E. Colina-Gallo[1], C.A. González-Correa[2], C. Dussán-Lubert[3], and D.A. Miranda-Mercado[4]

[1] Universidad de Caldas, Department of Human Physical Activity, Manizales, Colombia
[2] Universidad de Caldas, Research Group on Electrical Bio-Impedance, Manizales, Colombia
[3] Universidad de Caldas/Department of Mathematics, Manizales, Colombia
[4] Universidad Industrial de Santander/Department of Physics, CIMBIOS, Bucaramanga, Colombia

*Abstract*— **Segmental Bioelectrical Impedance Analysis (SBIA) has been proposed as an alternative to overcome some limitations of total BIA measurements for the calculations of body composition. It also has been used in different clinical conditions such as ascites, edema, neuromuscular damage, and during hemodialysis. There is no agreement about the best electrode arrangement to carry out the measurements. Using a sample of 43 apparently healthy adults recruited at the university (16 men aged 17-28 y, and 27 women aged 17–50 y), we show how, with the displacement of just one single voltage electrode, we can get readings that give accurate results and are less time consuming. For this purpose, we compared the results obtained through our proposal with those obtained when using three different methods reported in the scientific literature. We also propose a standardized nomenclature for electrode positioning.**

*Keywords*— **Segmental bioimpedance, appendicular resistances, electrode array.**

## I. Introduction

Bioelectrical impedance (BI) measures the opposition (impedance) of biological tissues to the flow of alternating electric current. This opposition is highly correlated both with the concentrations of electrolyte ions and water in the tissues, as well as with their structure: cell sizes, density, and spacing [1] . In the field of body composition, the technique is known as Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), and it has been used for the estimation of total body water (TBW), fat-free mass (FFM) and fat mass (FM) [2]. Impedance is measured using a tetrapolar approach as described in [3].

Since the late 1980s, Segmental Bioelectrical Impedance Analysis (SBIA) has been used to overcome some limitations of the whole body BIA approach, arising from the small contribution of the trunk to whole body resistance and the assumption of representing the human body as a conducting cylinder with uniform cross-sectional area [4]. SBIA measures the resistance of upper limb, lower limb and trunk in order to calculate total FFM. It also allows the analysis of body composition of specific body segments in patients with conditions like ascites, local or regional edema, and tissue deposition or depletion [5]. SBIA has also been used for estimation of hydration during hemodialysis, monitoring postsurgical edema, lymphedema and neuromuscular disease [5].

Different arrays have been proposed for SBIA, especially in relation to the positioning of current and voltage electrodes. In their approach, Bracco *et al* [6], kept the current injecting electrodes at the same place as for whole body analysis. Some investigators like Chumlea *et al* [7], moved the current electrodes and placed them near the detecting electrodes. Organ *et al* [4], proposed that "virtual" limb resistance can be measured using the contralateral wrist and ankle as the electrode sites for the upper limb/trunk and trunk/lower limb, respectively. In their attempt to obtain a resistance profile along the limbs, Stahn *et al* [8], used current electrodes in standard position and voltage electrodes at 2 cm intervals to the proximal part of the femoral head. Resistance was determined between the original electrodes at the wrist and each electrode along the lower limb, and the measured resistance was subtracted from the whole body resistance to obtain the resistance profile of the lower limb. A similar approach was used to determine a resistance profile of the upper limb.

When SBIA is used, it would be expected that, if the whole body is divided into segments, the measurements should comply with the additivity principle, that is:

$$R_{Total} = R_1 + R_2 + \ldots + R_n, \quad (1)$$

in our case,

$$R_{Total} = R_{Arm} + R_{Trunk} + R_{Leg}. \quad (2).$$

The additivity principle applies because as the current flows between both extremes of the body, when segmental voltages are measured, it is assumed that it has a uniform distribution across each segment volume and the potential differences follow the Kirchhoff's voltage law. Although most of the different approaches used for SBIA give very similar results, some of them do not exactly comply with this principle. In this report, it is shown that just by displacing one single lead (i.e., moving it to the electrode placed in a different location), in a similar way as Stahn *et al* [8], the method complies with the principle and is also less time consuming when compared to the need of moving two or more leads. One can also be confident that the obtained values do reflect the resistance of the measured segments. In this study, this approach is compared with the results obtained by three other methods already mentioned: a) Chumlea *et al* [7], b) Organ *et al* [4], c) Bracco *et al* [6].

© Springer Science+Business Media Singapore 2016
F. Simini and B.F. Pedro (eds.), *II Latin American Conference on Bioimpedance*,
IFMBE Proceedings 54,
DOI: 10.1007/978-981-287-928-8_6

Finally, we also propose a standardized nomenclature for electrode positioning when using SBIA.

## II. Materials and Methods

### A. Subjects

The study was carried out with 43 apparently healthy adults, 16 men (aged 17-28 y) and 27 women (aged 17–50 y), recruited at the University of Caldas. Weight and body fat percentage were measured with a TANITA analyzer (BC-418 model). Stature was measured with a meter wall. Their physical characteristics are summarized in Table 1.

Table 1 Physical characteristic of subjects $\bar{x}(SD)$

| | Age (years) | Weight (kg) | Height (m) | BMI ($kg/m^2$) | % BF |
|---|---|---|---|---|---|
| Men (n=16) | 20,4 (3,8) | 67,3 (10,3) | 1,70 (0,04) | 22,2 (2,7) | 16,3 (3,8) |
| Women (n=27) | 23,9 (10,9) | 58,5 (8,9) | 1,59 (0,06) | 23,2 (3,1) | 29,0 (5,1) |

### B. Bioimpedance measurements

Whole body and segmental measurements of raw resistance (R) were performed at 50 kHz, with a nominal current of 400μA RMS, and using a 4000B Bio-impedance spectrum analyzer system by XITRON technologies (San Diego, USA). Subjects were asked to void their bladder and remain supine five minutes before the measurements. Measurements were carried out by the same operator (ECG) and they were completed within ten minutes. These were performed with the subject lying supine on a non-conducting surface and with arms and lower limbs abducted 45°. Bioelectrical impedance was measured on the right side of the body, from hand to shoulder (upper limb), from shoulder to groin (trunk), and from groin to foot (lower limb). Total body impedance was measured from hand to foot. EKG electrodes (2228 by 3M ®) were used [9], and the sites where they were going to be placed were cleaned with alcohol swabs before their application. For the identification of the electrode sites, we proposed the nomenclature schematized in Fig. 1. Basically, we distinguished between right (R) and left (L) sides, as well as extra (E) positions. The sites for the conventional current electrodes were named with the corresponding letter for the side (either R or L), and a two digit number: 00 for hand (distal metacarpus) and 99 for the foot (distal metatarsus). We have, therefore, the names R00, R99, L00 and L99, respectively. It can also be seen that, for sensing electrodes, odd numbers correspond to joints, while even numbers correspond to areas between them. Although, in this article, we only considered the three large segments so far mentioned (upper limb, trunk and lower limb) we think that, in the future, this nomenclature will be useful, especially when smaller segments are measured.

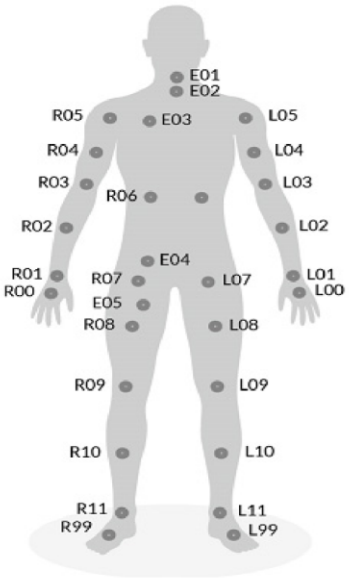
For the measurement of whole body impedance, electrodes were placed as described in [10]. Four different arrangements were used to measure the bioelectric impedance of upper limb, trunk and lower limb. In the first arrangement, electrodes were arranged according to the description given by Chumlea *et al* [7]. For the second array, we followed the protocol for virtual segmental measurements described by Organ *et al* [4]. The third arrangement was the one described by Bracco *et al* [6]. In the fourth arrangement, our proposal, current electrodes and the hand (voltage) electrode remained in the same position as for whole body impedance, while the lead of the foot (voltage) electrode was successively moved from the ankle to the thigh and from the thigh to the shoulder. Impedance values of the segments were obtained by subtraction from total impedance. The only difference between our proposed method (method 4) and the Bracco *et al* [6] method (method 3 in this paper) is that, instead of reconnecting the two voltage leads only one voltage lead must be changed in the new method. Electrode positions for each arrangement are summarized in Table 2.

### C. Data analysis

A statistical analysis was performed using XLSTAT 2014. The correlation between the readings made by the three and four methods were analyzed using the intraclass correlation coefficient (ICC) [11] and the graphical method of Bland and Altman [12].

Table 2 Electrode positions for segmental measurements for four different arrangements

| Arrangement | Upper limb | | Trunk | | Lower limb | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | current | voltage | current | voltage | current | voltage |
| 1. Chumlea *et al* (1988), | R00 – E03 | R01 – R05 | E01 – E05 | E02 – R07 | R99 – E04 | R07 – R11 |
| 2. Organ *et al* (1994) | R00 – R99 | R01 – L01 | R00– R99 | L01 – L11 | R00 – R99 | R11 – L11 |
| 3. Bracco *et al* (1996), | R00 – R99 | R01 – R05 | R00– R99 | R05 - R07 | R00 – R99 | R07 – R11 |
| 4. Our proposal | R00 – R99 | R01 – R05 | R00– R99 | R01- R07 minus R01- R05 | R00 – R99 | R01- R11 minus R01-R07 |




| Electrode | Position |
|---|---|
| R00/L00 | Posterior surface of hand at distal end of third metacarpal. |
| R01/ L01 | Posterior surface of wrist, between radius and ulna. |
| R02/L02 | Midpoint between radial process and olecranon. |
| R03/L03 | Just over lateral epicondyle. |
| R04/L04 | Midpoint between olecranon and acromial process. |
| R05/L05 | Acromial process. |
| R06/L06 | Lower costal margin on medial axillar line. |
| R07/L07 | Anterior surface of thigh on the midline, at gluteal crease. |
| R08/L08 | Midpoint between R07/L07 and upper edge of patella. |
| R09/L09 | Just over external joint line of knee. |
| R10/L10 | Midpoint between R09/L09 and external malleoli. |
| R11/L11 | Anterior surface of the ankle, between internal and external malleoli. |
| R99/L99 | Anterior surface of the ankle, between internal and external malleoli. |
| E01 | 5,0 cm proximal to sternal notch, in the midline on anterior surface of the neck. |
| E02 | At sternal notch. |
| E03 | 5,0 cm medial to R05. |
| E04 | 5,0 cm proximal to R07 |
| E05 | 5,0 cm distal to R07 |

Fig. 1 Proposed standardized nomenclature for the anatomical positions of electrode placements

## III. Results

There is no statistically significant difference between mean values obtained by the four methods in upper limb, lower limb and the sum of resistances, both in men and women. A summary statistics of the segmental sum obtained by the four methods are given in Table 3. Trunk resistances show significant differences among all methods except between that of Bracco *et al* [6] and our proposal, both in men and women.

Table 3 Segmental sum (Ω) by four methods $\bar{x}(SD)$

| | Chumlea *et al* (1988) | Organ *et al* (1994) | Bracco *et al* (1996) | Our proposal |
|---|---|---|---|---|
| Men (n=16) | 554,2 (58,2) | 534,4 (61,8) | 531,4 (59,7) | 528,0 (59,1) |
| Women (n=27) | 667,8 (62,5) | 634,3 (68,4) | 635,4 (63,1) | 629,3 (62,7) |
| Total (n=43) | 625,5 (82,0) | 597,1 (81,5) | 596,7 (79,5) | 591,6 (78,3) |

The intraclass correlation coefficient (ICC) estimates the average correlation between all possible pairs of observations [13]. The ICC between methods 3 and 4 indicates, according to Fleiss JL [11], a very good agreement between them in arm, leg, trunk and in the segmental sum. When using the graphical method of Bland and Altman [12] mean values of upper limb resistances obtained by method 3 and 4 are not different, trunk and lower limb resistances, and the sum of the segments made by method 3 always show superior readings than method 4 (differences in all cases were positive); the discrepancies are stable or homogeneous when higher values of mean differences are obtained, as showed in the example given in Fig. 2. The comparison between the differences and the means of the obtained values show no correlation ($r^2$= 0,18).

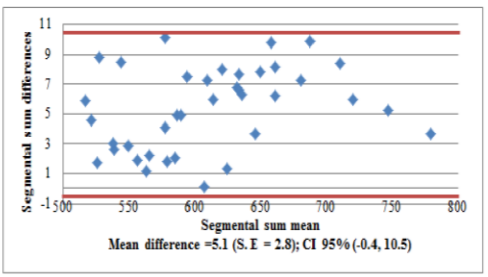



Fig. 2 Bland and Altman plot. Segmental sum mean resistance (Ω) between methods 3 and 4

## IV. Discussion

The Organ *et al* [4] method overestimates upper limb

resistances about 8% (probably because arm resistance includes a contribution from the upper trunk), consistent with those reported by other authors[14]. Trunk resistances show significant differences among all methods, a fact already reported in the literature, as the trunk is the major source of discrepancy in segmental measurements [15]. Mean values of the sum of resistances are no different by the four methods. The mean of the sum of the three segments is 5.5% higher than the total with the Chumlea *et al* [7] method. This average is lower than the one calculated from the author's data (14% in men and 13% in women) [7]. With the Organ *et al* [4] and the Bracco *et al* [6] methods, the difference is about 1%. Our proposal shows a 100% concordance with the additive principle, i.e., that the sum of the segments must be equal to the total resistance. The values of trunk resistances are the same irrespective of the direction of electrode displacement, i.e., R01-R07 minus R01-R05 is equal to R11-R05 minus R11-R07. This was tested in 4 subjects (data not reported).

The intraclass correlation and graphical analysis of Bland and Altman show good agreement between the method described by Bracco *et al* [6] and our proposal.

## V. Conclusion

In summary, despite the small sample size and that only persons with normal body composition were used for our experiments, our proposal suggests that, with the displacement of a single lead to different voltage electrodes it is possible to measure not only the electrical impedance of the three major segments traditionally used in SBIA, but also of smaller segments, when required. Our method is similar to the method proposed by Bracco *et al* [11], but is less time and electrode consuming. It is necessary to make further comparisons between our method and the method proposed by Bracco *et al* [11] in subjects with different conditions of ascitis or edema, as with as multifrequency analysis. We hope that the standardized nomenclature proposed in this article can be of help for other authors.

## Compliance with ethical requirements

All subjects gave their informed written consent in accordance with the guidelines of the Ethical Committee of the University of Caldas (Manizales, Colombia).

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References


1. Schwan H, Kay C (1956) Specific resistance of body tissues. Circ Res 4(6):664–70 DOI 10.1161/01.RES.4.6.664
2. Fuller N, Elia M (1989) Potential use of bioelectrical impedance of the "whole body" and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. Eur J Clin Nutr 43:779–91
3. Lukaski H, Bolonchuk W, Hall C et al (1986) Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. J Appl Physiol 60(4):1327–32
4. Organ L, Bradham G, Gore D et al (1994) Segmental bioelectrical impedance analysis : theory and application of a new technique. J Appl Physiol 77(1):98–112
5. Ward L (2012) Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 15(5):424–9 DOI 10.1097/MCO.0b013e328356b944
6. Bracco D, Thiébaud D, Chioléro R et al (1996) Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. J Appl Physiol 81:2580–7
7. Chumlea W, Baumgartner R, Roche A (1988) Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. Am J Clin Nutr 48:7–15
8. Stahn A, Terblanche E, Strobel G (2007) Modeling upper and lower limb muscle volume by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol 103(4):1428–35 DOI 10.1152/japplphysiol.01163.2006
9. Caicedo-Eraso J, González-Correa C, González-Correa C (2012) Use of electrocardiogram (ECG) electrodes for bioelectrical impedance analysis (BIA). J Phys Conf Ser 407:012008 DOI 10.1088/1742-6596/407/1/012008
10. Lukaski H, Johnson E, Bolonchuk W et al (1985) Assessment impedance of fat-free mass using bioelectrical measurements of the human body. Am J Clin Nutr 41:810–7
11. Fleiss J (1986) The design and analysis of clinical experiments. Wiley, New York DOI 10.1016/0898-1221(87)90245-8
12. Bland J, Altman D (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1:307–10
13. Bland J, Altman D (1996) Measurement error and correlation coefficients. BMJ 313(7048):41–2 DOI 10.1136/bmj.313.7049.106
14. Jaffrin M, Bousbiat S, Dongmo E (2011) A comparison between two methods for measuring limb resistances with wrist and ankle electrodes. Med Eng Phys 33(8):943–9 DOI 10.1016/j.medengphy.2011.03.003
15. Baumgartner R, Chumlea W, Roche A (1989) Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. Am J Clin Nutr 50:221–6



Author: Evelyn Colina Gallo
Institute: Universidad de Caldas
Street: Calle 25 #48-57
City: Manizales
Country: Colombia
Email: evelyn.colina@ucaldas.edu.co

## 4.2. Modelo del segmento estudiado

La sintomatología dolorosa en los pacientes con FM afecta tanto el esqueleto axial como el apendicular, de tal manera, que se pueden identificar segmentos dolorosos específicos, por ejemplo: cuello, brazos, antebrazos, cintura, muslos, entre otros (ver figura 12).

Teniendo en cuenta, que para analizar los datos obtenidos en las mediciones de bioimpedancia es necesario disponer de información acerca de las dimensiones del segmento estudiado, se consideró que el brazo ofrecía unas características morfológicas que facilitarían la realización de los cálculos matemáticos.

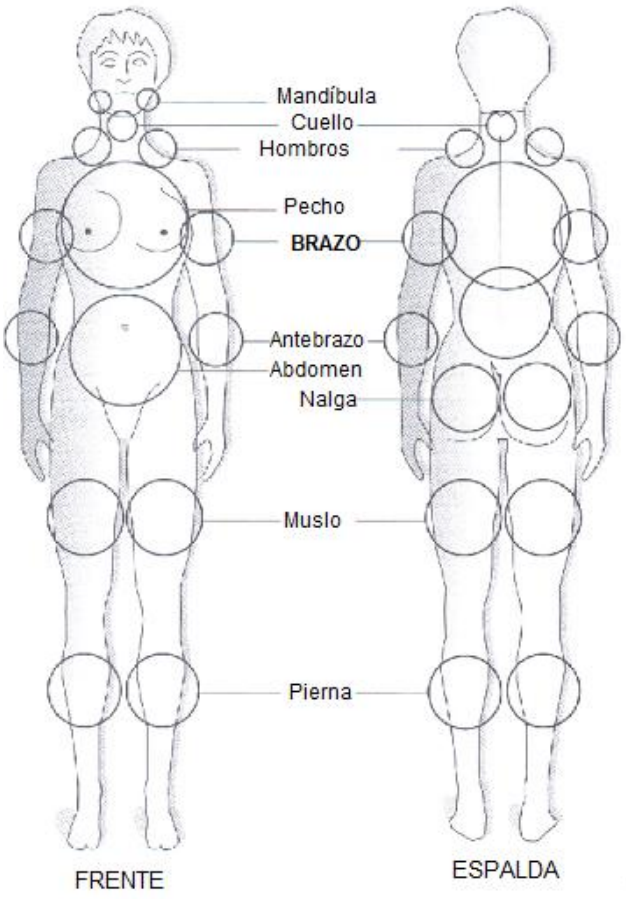



Figura 12. Zonas de dolor en fibromialgia según el índice de dolor generalizado (WPI). *Adaptado de www.institutferran.org*

Para realizar los cálculos de la impedancia equivalente $\mathbf{Z}_{Total}$, que para el caso de medios resistivos sería la resistencia equivalente $R_{Total}$, para *n* resistencias en paralelo la resistencia equivalente está dada por:

$$\frac{1}{R_{Total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \cdots + \frac{1}{R_n}$$

La resistencia de un conductor tipo cable o cilindro está dada por la siguiente fórmula:

$$R = \frac{L}{A}\rho$$

Donde $\rho$ es la resistividad propia del material, *L* es la longitud del conductor y *A*, el área de sección transversa.

Para determinar la resistividad de un material, magnitud que constituye una propiedad intrínseca del mismo y relaciona un valor de resistencia obtenido en un volumen dado, que se considera homogéneo (en conformación y volumen) e isotrópico, se aplica la siguiente fórmula que es válida para cilindros rectangulares:

$$\rho = \frac{A}{L}R$$

De acuerdo a estos conceptos, en el presente trabajo se utilizó el segmento braquial para analizar las diferencias de la resistividad muscular entre sujetos con diagnóstico de FM, frente a un grupo control sano. Para determinar la resistividad del tejido muscular es necesario conocer el área del tejido estudiado y calcular la resistencia ofrecida por este tejido al paso de la corriente eléctrica.

La resistividad de cada segmento corporal es diferente para cada tipo de medio por donde pasa la corriente en los tejidos presentes en el segmento. La resistividad de un tejido específico puede variar entre los segmentos corporales y entre diferentes individuos por las diferencias en la

composición de dicho tejido. Se han reportado resistividades específicas para diferentes tejidos y segmentos corporales (Bracco *et al.*, 1996; Chumlea *et al.*, 1988; Faes *et al.*, 1999; Gabriel *et al.*, 1996; Rush *et al.*, 1963; Schwan *et al.*, 1956).

En un estudio realizado por Chumlea *et al.* (1988), se estimó la resistividad de cada segmento corporal realizando mediciones segmentarias y aplicando una fórmula que relaciona longitud (*L*), perímetro de la circunferencia (*C*) e impedancia (**Z**) del brazo, el tronco y la pierna. La ecuación final para el cálculo de la resistividad eléctrica en este caso, asumiendo un modelo cilíndrico para el miembro, es:

$$\rho = \frac{ZC^2}{4\pi L}$$

Para hacer el cálculo de la resistividad específica del músculo en brazo y pierna realizaron un cálculo de la circunferencia corregida del músculo derivado de los pliegues cutáneo de tríceps y pantorrilla, con la fórmula $MC = (C - \pi S)$, donde *C* es el perímetro del brazo o la pantorrilla y *S* es el pliegue cutáneo. Este cálculo no es adecuado para el tronco, toda vez que su forma no se asemeja tanto a un cilindro como sucede en las extremidades. Se obtuvieron valores de resistencia, reactancia e impedancia para segmentos corporales por edad y sexo y tablas de resistividad específica por segmento y musculo para cada segmento corporal por edad y sexo. Dentro de las limitantes del estudio se encuentra que los valores de resistividad específica para cada segmento corporal están derivados de unas pocas medidas antropométricas y una proyección simplista del área de sección transversa de una extremidad. La exactitud y confiabilidad de la resistividad específica de las extremidades puede mejorarse realizando determinaciones más exactas de los volúmenes de las extremidades y de las áreas de sección transversa de los músculos.

Se han propuesto fórmulas para calcular el área muscular del brazo, libre de hueso, basadas en estudios comparativos con tomografía y antropometría. Por ejemplo, Heymsfield *et al.* (1982) establecieron para hombres la ecuación:

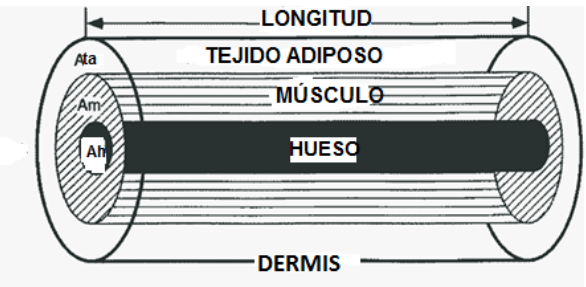
$$\frac{(MAC - \pi \times TSF)^2}{4\pi} - 10$$

Y para mujeres:

$$\frac{(MAC - \pi \times TSF)^2}{4\pi} - 6.5$$

Donde, *MAC* corresponde a la circunferencia media del brazo y *TSF* al pliegue cutáneo tricipital medido en el punto medio entre el acromion y el proceso olecraniano. Esta fórmula se adoptó para el cálculo del área muscular del brazo en el presente trabajo.

Para el cálculo de la resistividad específica del músculo en el brazo se tuvo en cuenta su similitud con un cilindro concéntrico compuesto por dermis, tejido adiposo, músculo y hueso, distribuidos en un circuito eléctrico de resistencias en paralelo. La alta impedancia del hueso y el tejido graso hace que funcionen como un circuito paralelo abierto, y de allí, que la impedancia total del segmento sea primariamente debida al tejido muscular (Chumlea *et al.*, 1988) (ver figuras 13 y 14).




AREA

Figura 13. *Modelo de una extremidad como un circuito de resistencias en paralelo.*
La extremidad se representa como un cilindro concéntrico donde el tejido adiposo subcutáneo, el músculo y el hueso forman un circuito de resistencias en paralelo cuando conducen una corriente eléctrica. Adaptado de Baumgartner, Ross and Heymsfield (1998).

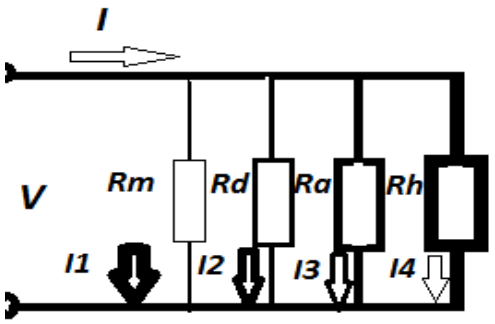



Figura *14. Modelo de circuito eléctrico equivalente*
V: voltaje; I: corriente; Rm: resistencia del músculo; Rd: resistencia de la dermis; Ra: resistencia del tejido adiposo; Rh: resistencia del hueso; $I_1$, $I_2$, $I_3$, $I_4$: corriente que pasa a través de cada resistor en el circuito. Adaptado de Baumgartner, Ross and Heymsfield (1998)

## 4.3. Determinación de la resistividad eléctrica del tejido muscular del segmento braquial

Para la determinación de la resistividad eléctrica de la masa muscular se siguió, además de lo anterior, una estrategia apoyada en las siguientes suposiciones y cálculos:

**a.** Es posible que existan cambios nanoestructurales y bioquímicos en el tejido muscular de personas con FM con respecto a personas sin FM, los cuales afectarían la resistividad eléctrica del tejido muscular del segmento corporal estudiado.

**b.** No se espera que existan diferencias nanoestructurales o bioquímicas en los otros tres tipos de tejido, entre los dos grupos considerados en el presente estudio.

**c.** Los cuatro tipos de tejidos mencionados, se pueden asimilar a tubos concéntricos con una estructura geométrica uniforme y que son fracción de cilindros circulares rectos (rectangulares).

**d.** Para obtener la resistividad eléctrica aparente de la masa muscular en el segmento braquial estudiado, se calculan, tanto las dimensiones espaciales de la misma (longitud y área de sección transversal), como la resistencia eléctrica ejercida por ella;

**e.** La resistencia eléctrica que ofrece la masa muscular en consideración se obtiene resolviendo el circuito de cuatro resistencias en paralelo (dermis, tejido adiposo, músculo y hueso), al restar a la resistencia eléctrica total del segmento (medida por el bioimpedanciómetro usado), las resistencias correspondientes a los otros tres tejidos (cutáneo, adiposo y óseo);

**f.** Para la estimación de las resistencias ofrecidas por estos tres tejidos, se calculan las áreas transversales de cada uno de ellos y se asumen resistividades uniformes con valores tomados de la literatura científica (dermis: 4.5 Ωm, tejido adiposo: 37.5 Ωm, tejido óseo: 60 Ωm) (Miklavcic *et al.*, 2006);

**g.** La longitud para los todos los tipos de tejidos considerados es la misma, y se asumió de la técnica descrita por Rutkove *et al.* (2008), para la exploración de la resistencia del músculo bíceps braquial, con una separación de 0.1 m entre los electrodos de voltaje.

**h.** Para el cálculo de las áreas correspondientes primero se determinó el área de sección transversal total del brazo en su punto medio ($A_b$), que se obtiene a partir de la medición del perímetro en dicho punto, tomando este valor como la longitud de la circunferencia del brazo ($l_b$). Con ello se obtiene el radio del brazo como $r_b = 2\pi / l$. Con este valor, se obtiene el área total del brazo ($A_b$) mediante la fórmula $A_b = \pi * r_b^2$. Ver figura 15.

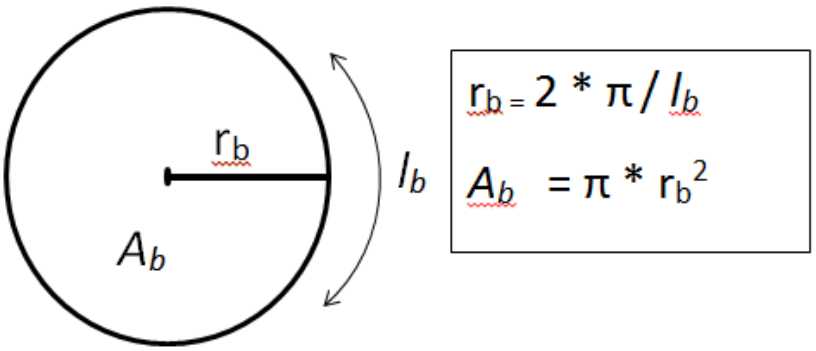



Figura 15. *Cálculo del área de la sección transversal del brazo en su punto medio*
Fuente: creación propia

**i.** Para el cálculo del área de la dermis ($A_d$), al radio total del brazo ($r_b$) se le restó lo correspondiente al grosor de la dermis (0.0013 m, valor promedio obtenido por imágenes de tomografía axial computarizada – TAC. Ver área muscular). Con ello se obtuvo el radio correspondiente a los tejidos óseo, muscular y adiposo ($r_{oma}$) y, con este valor, de manera similar a la ya descrita, se obtiene el área correspondiente a dichos tejidos ($A_{oma}$). El área de la dermis ($A_d$) de obtiene, entonces, al restar ésta área del área total del brazo: $A_d = A_b - A_{oma}$ (ver figura 16).

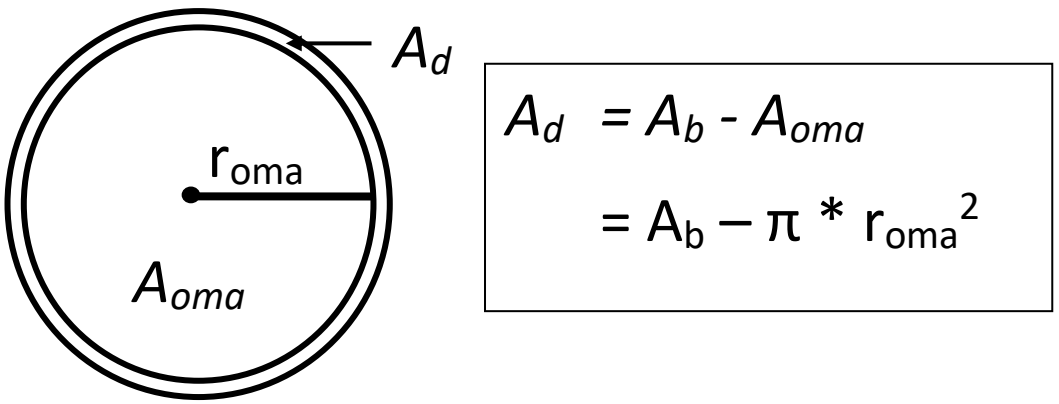



Figura *16. Cálculo del área de la sección transversal de la dermis*
Fuente: creación propia

**j.** Para el cálculo del área del tejido adiposo ($A_a$), se procede primero a calcular el área correspondiente a los tejidos óseo y muscular ($A_{om}$), para luego sustraerla del área total del brazo ($A_b$) y, a este resultado, restarle el área correspondiente a la dermis ($A_d$), previamente calculada. Para calcular el radio correspondiente a los tejido óseo y muscular, se toma la suma del grosor de los pliegues cutáneos bicipital y tricipital ($P_b$ y $P_t$, respectivamente) y se divide por 4 (cuatro). Ello, por cuanto, cada pliegue cutáneo es la medición doble de piel y tejido celular subcutáneo (tejido adiposo). De esta manera, se obtiene un valor promedio del grosor de la grasa al dividir dicha suma por 4 (cuatro). Así que, el área correspondiente a hueso y músculo, se obtiene con dicho radio ($r_{om}$) con la fórmula de área de un círculo, ya mencionada (ver figura 17).

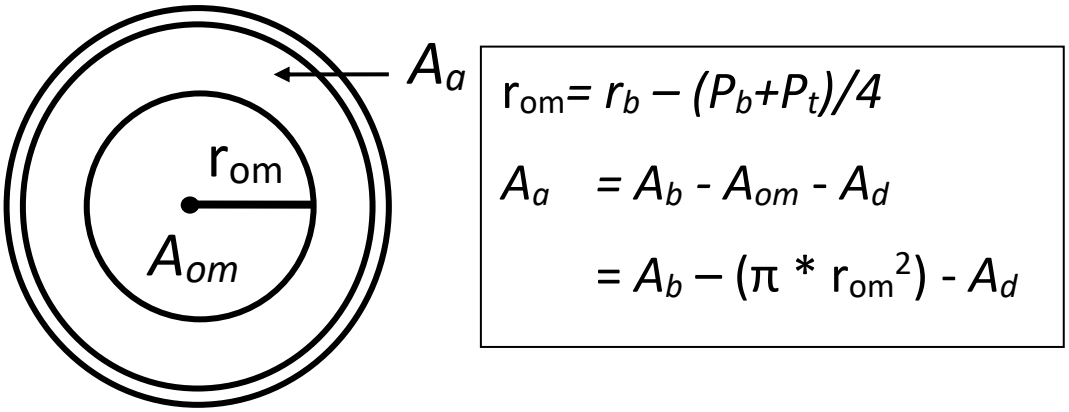



Figura 17. *Cálculo del área de sección transversal del tejido adiposo.*
Fuente: creación propia

**k.** Para el cálculo del área muscular se utilizaron dos técnicas: la primera, una técnica de medición indirecta, a través de la determinación de pliegues y circunferencias, y la aplicación de fórmulas descritas en la literatura (Heymsfield *et al.*, 1982). La segunda, una técnica directa, realizando TAC del brazo, con un corte tomográfico de 1 cm a nivel del punto medio entre el acromion y el olecranon (ver figura 18). Para

disminuir la exposición a radiación de los sujetos, se calculó una duración aproximada de cinco minutos en cada estudio. Los estudios tomográficos se realizaron en un centro radiológico habilitado en la ciudad de Manizales (Diagnostimed). La interpretación y el cálculo de las áreas correspondientes a grasa, músculo y hueso fueron realizados por un médico radiólogo experimentado. Las mediciones directas se realizaron en un subgrupo de sujetos: 13 con diagnóstico de FM y 10 controles sanos.

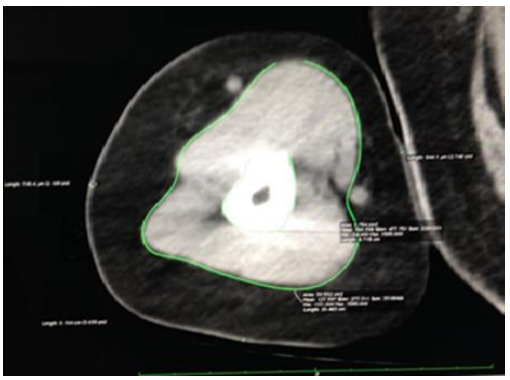


Figura 18. *Corte tomográfico a nivel de la circunferencia media del brazo. El área delimitada en verde corresponde al área muscular.*
Fuente: fotografía propiedad del autor.

**l.** El área del hueso ($A_O$), se obtiene por defecto, al restar del área total del brazo ($A_b$) las tres áreas ya calculadas ($A_d$, $A_a$ y $A_m$).

**m.** Las resistencias ofrecidas por los distintos compartimentos tisulares del segmento del brazo estudiado, se determinaron partiendo de la fórmula:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_d} + \frac{1}{R_a} + \frac{1}{R_m} + \frac{1}{R_o}$$

Donde $R_t$ es la resistencia total medida con el bioimpedanciómetro (a 5 kHz y 1 MHz), mientras que $R_d$, $R_a$, $R_m$ y $R_o$ corresponden a las resistencias de cada uno de los cuatro compartimentos tisulares. Estos valores se obtienen a partir de la fórmula:

$$R = \frac{L}{A}\rho$$

**n.** Con los cuatro valores mencionados ($R_t$, $R_d$, $R_a$, y $R_o$), se obtiene un valor residual para $R_m$, resultante de:

$$R_m = 1/ ((1/R_t) - (1/R_d) - (1/R_a) - (1/R_o)),$$

Con el valor obtenido de $R_m$, se calculó, entonces, la resistividad aparente del compartimento muscular mediante: $\rho m = \frac{Am}{Lm} Rm$

## 4.4. Determinación de los parámetros de bioimpedancia eléctrica según el modelo de Cole-Cole

Para la determinación de los parámetros de impedancia eléctrica característicos, según el modelo de Cole-Cole, se utilizó el algoritmo de Miranda *et al.*, (2008). Para ello, se contó, en el marco de un convenio vigente, con la cooperación inter-institucional del grupo de investigación CIMBIOS de la Universidad Industrial de Santander (UIS), dirigido por el Dr. Miranda, uno de sus autores. Este algoritmo permite el cálculo de los parámetros $R_0$, $R_\infty$, $\tau$ y α, utilizando sólo los datos experimentales de la parte real de la impedancia. Adicionalmente, se realizó un análisis gráfico de las curvas de ajuste de los datos experimentales a los datos teóricos, lo que permitió excluir del análisis los que no mostraron un ajuste adecuado.

# Capítulo 5. Consideraciones metodológicas

Se utilizó un diseño metodológico longitudinal consistente en las siguientes fases metodológicas:

## 5.1. Presentación del proyecto de extensión

Con el objetivo de conformar un grupo de sujetos con el diagnóstico de FM, se propuso al Hospital Santa Sofía de Caldas (Manizales, Colombia) en el mes de septiembre de 2013 un proyecto de educación llamado “Clínica de Fibromialgia” para pacientes de la ciudad de Manizales y municipios aledaños. Se formuló como su objetivo principal educar e integrar a los pacientes a actividades terapéuticas no medicamentosas, dirigidas a mejorar la calidad de vida, la rehabilitación y el manejo de la enfermedad. Los pacientes son remitidos por los médicos tratantes adscritos al Hospital Santa Sofía y las actividades educativas consisten en la asistencia a 5 talleres de dos horas de duración cada uno, sobre los siguientes temas: causas y síntomas de la enfermedad, tratamiento de fisioterapia, ejercicio físico terapéutico, tratamiento de psicología, recomendaciones nutricionales. También se diseñó la página web http://www.santasofia.com.co/ss/index.php/mini-sitios (ver figura 19), con la colaboración de la oficina de mercadeo de la institución. En ella, los pacientes y otras personas interesadas pueden consultar los contenidos de los talleres y acceder a información científica adaptada sobre la enfermedad, y también tienen la opción de comunicarse y obtener respuesta sobre preguntas o dudas. Los talleres, la alimentación de la página web y el manejo del correo electrónico están a cargo de la investigadora principal (ECG).

Figura *19. Imagen página web Clínica de Fibromialgia, Hospital Santa Sofía.*
Fuente: creación propia.

Los talleres se han continuado de manera ininterrumpida desde la presentación de la propuesta hasta el momento de redactar la presente tesis, beneficiando, en ese lapso, a una población aproximada de 200 pacientes con FM.

### 5.2. Conformación de los grupos de evaluación

Para conformar el grupo de sujetos con FM, se analizó la base de datos de la "Clínica de Fibromialgia" del Hospital Santa Sofía de Manizales. Se tuvo en cuenta que fueran mujeres mayores de edad, procedentes de Manizales o municipios cercanos y que tuvieran correo electrónico. A las personas seleccionadas, se les invitó a participar, enviando a sus correos electrónicos la información general del proyecto y el consentimiento informado, para que pudieran ser leídos y analizados. Se ofreció la posibilidad de hacer las consultas para ampliación de la información o resolver inquietudes a través del correo electrónico, por celular o personalmente en las instalaciones del Laboratorio de Bioimpedancia Eléctrica de la Universidad de Caldas (LaBIE – UC).

Para la conformación del grupo de control de sujetos sanos, se utilizaron dos estrategias: la primera, proponer al paciente asistir a la evaluación con alguna integrante de su grupo social cercano, sin vínculo familiar directo, mujer mayor de edad, que se considerara sana, y que deseara participar como control sano. La segunda, invitar a participar en las evaluaciones a las asistentes al programa de extensión “Empleado Activo” de la Universidad de Caldas, mujeres docentes o administrativas del centro educativo.

Los criterios de inclusión y exclusión, para los dos grupos de sujetos voluntarios, teniendo en cuenta las consideraciones éticas, fueron:

- **Población de estudio**: sujetos relacionados directa o indirectamente con la “Clínica de Fibromialgia” del Hospital Santa Sofía de Caldas que declaren su interés en participar voluntariamente.
- **Criterios de inclusión para el grupo de pacientes:** sujetos que cumplan con los criterios diagnósticos para FM de 1990 (Wolfe *et al.*, 1990) y de 2011 del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe *et al.*, 2011a).
- **Criterios de inclusión para el grupo control:** sujetos que se consideren a sí mismos en buen estado de salud y que no tengan historia personal de dolor crónico, generalizado o localizado en miembros superiores, en los 3 meses anteriores a la evaluación.
- **Criterios de exclusión para todos los participantes:** lesiones cutáneas, traumas o alteraciones morfológicas en el segmento a analizar (brazo dominante); presencia de marcapasos cardíaco, prótesis metálicas y/ o implantes de silicona; embarazo; antecedentes de cáncer de mama ipsilateral; historia reciente de cirugía, trauma, infección o inflamación de otro origen en el segmento a analizar; discapacidad física severa que limite los

desplazamientos; discapacidad cognitiva o enfermedad mental grave que altere su comprensión del consentimiento informado.

### 5.3. Protocolos de evaluación (ver Anexos: 1,7,9,10,11)

Para la toma de datos sociodemográficos y antecedentes clínicos se diseñó un cuestionario, partiendo de un inventario fundamentado en la experiencia clínica y la revisión bibliográfica, y orientado a determinar, fundamentalmente, si existían otras patologías asociadas, tiempo de evolución de los síntomas y tratamiento farmacológico y no farmacológico.

El diagnóstico de FM se confirmó o descartó aplicando los criterios diagnósticos de 1990 (Wolfe *et al.*, 1990), y los criterios de 2011 del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe *et al.*, 2011a). Para considerar positivo el diagnóstico, el sujeto debía cumplir con los dos criterios.

Para determinar el perfil algométrico, se utilizó un algómetro digital marca WAGNER PDX 25 (capacidad/graduación 10 x 0.01Kgf, precisión 0.3%). Para evitar enmascaramientos en la sensibilidad a la presión, en los sujetos con FM, se les solicitó suspender la medicación neuromoduladora (excepto los antidepresivos) 15 días antes de la evaluación y los medicamentos analgésicos 24 horas antes. Se evaluaron los 19 puntos sensibles de acuerdo al protocolo descrito en la literatura (Okifuji *et al.*, 1997). Se consideró como puntos con umbral de dolor a la presión disminuido aquellos que estaban por debajo de 4 $Kg/cm^2$ (392.26 kPa). El puntaje total de puntos sensibles (PTPS), está dado por la suma del umbral de dolor a la presión de cada punto dividido sobre el total de puntos sensibles, según (Maquet *et al.*, 2004) (ver figura 20).

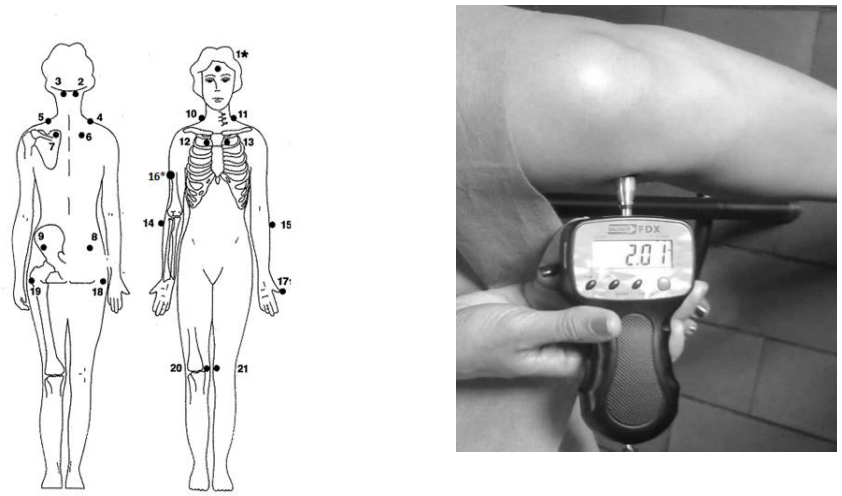



Figura 20. *Gráfico de puntos sensibles (fuente: Okifuji et al.1997) y medición de punto sensible en rodilla utilizando el algómetro digital WAGNER PDX 25*
Fuente: fotografía propiedad del autor.

Con el fin de tener una aproximación a la severidad de la enfermedad se utilizó la escala de impacto funcional de la fibromialgia (FIQ) (Burckhardt *et al.*, 1991), traducida al español y adaptada para Colombia por MAPI RESERCH GROUP, entidad que autorizó a la investigadora principal su utilización con fines de investigación (ver Anexo 8).

Los datos de peso y talla para calcular el índice de masa corporal (IMC), se obtuvieron utilizando una estación de pesaje y medición marca SECA 284 (precisión 50 g y 1 mm). El porcentaje de grasa se determinó utilizando un bioimpedanciómetro marca TANITA modelo BC-418 (precisión 0.2 Kg y 12 Ω) (ver figura 21).

Figura 21. *Determinación de porcentaje de grasa con bioimpedanciómetro TANITA modelo BC-418.*
Fuente: fotografías propiedad del autor.

Para el cálculo del área muscular del brazo se registró la circunferencia media del brazo dominante, medida en el punto medio entre el acromion y el olecranon, utilizando una cinta métrica, según Heymsfield *et al.* (1982). Los pliegues cutáneos bicipital y tricipital, fueron medidos según: Centres for Disease Control and Prevention (2007) y Heymsfield *et al.* (1982) con un plicómetro marca SLIM GUIDE (precisión 1mm) (ver figura 22).

Figura 22. *Variables antropométricas, circunferencia media del brazo, pliegues cutáneos bicipital y tricipital*.
Fuente: fotografías propiedad del autor.

Para estudiar las propiedades eléctricas pasivas de la musculatura braquial se utilizó un bioimpedanciómetro marca XITRON TECHNOLOGIES 4000B,

el cual inyecta una corriente eléctrica alterna, de 400 μA, y con un espectro de frecuencia en escala logarítmica entre 5 kHz - 1 MHz (resolución 0.5 Ω, precisión 2- 6 Ω). La calibración del equipo se realizó una vez a la semana, de acuerdo a las especificaciones del manual de operación. Se utilizó un arreglo tetrapolar con dos electrodos de corriente ubicados en el dorso de la mano y dorso del pie, y dos electrodos de voltaje sobre el vientre del músculo bicipital, separados 0.1 m (ver figura 23). Se realizaron y registraron tres mediciones en el lado dominante de cada sujeto, las cuales se promediaron posteriormente para obtener los datos finales. Se obtuvieron los datos de resistencia (*R*), reactancia (*Xc*), impedancia (**Z**) y ángulo de fase (*φ*) para el segmento estudiado, así como, los datos de resistencia total (*R*), utilizando el arreglo tetrapolar tradicional (Lukaski *et al.*, 1986).

Figura *23. Posición de los electrodos para la medición bioimpedanciométrica de la musculatura braquial*.
Los electrodos de corriente están ubicados distalmente sobre el dorso de la mano y el pie. Los electrodos de voltaje sobre el vientre del músculo bíceps braquial, separados 0.1 m.
Fuente: fotografía propiedad del autor.

Para cada una de las evaluaciones se controló la temperatura del consultorio (19 - $23^0$C), con un termo higrómetro marca HALTEN TTH-002C (precisión $0.1^0$C). Todas las medidas fueron realizadas por el mismo investigador (ECG), se llevaron a cabo con los sujetos en posición supina, brazos y piernas abducidos 15˚ y 20˚ respectivamente, sobre una superficie

no conductora y no tardaron más de 5 minutos en cada sujeto. A todos los individuos se les solicitó un ayuno mínimo de 2 horas y la evacuación vesical previa a la evaluación. Se utilizaron electrodos adhesivos SINGLE TAB ELECTRODE 292 – IMPEDIMED (área de registro de 5.72 $cm^2$), previa limpieza del sitio con alcohol. Los electrodos no se reutilizaron para evitar que se deteriorara su adherencia o que el gel conductivo se secara, aumentando así la impedancia de la interfase electrodo-piel.

### 5.4. Consideraciones éticas

La normatividad que se consideró para la elaboración del proyecto y la ejecución de la investigación fue la referente a investigación en humanos contemplada en la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud, bajo el título de “Disposiciones generales” Artículos 1 al 4, “De los aspectos éticos de investigación en humanos” Artículos 5 al 16, y “De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación” artículos 49 al 52.

Se acogieron los principios éticos básicos que deben guiar la investigación en humanos, a saber:

1. El respeto a las personas como seres autónomos; para salvaguardar la autonomía se tuvo especial cuidado en diferenciar los papeles de investigador-médico para los sujetos de investigación, y se realizó un proceso juicioso de educación en torno al consentimiento informado. De acuerdo a las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que involucra Sujetos Humanos – CIOMS (Ginebra 2002), en el caso de que uno o varios de los sujetos de investigación sean simultáneamente pacientes del investigador se respetarán todas las responsabilidades éticas y legales que obligan al médico tratante y se asegurará al sujeto-paciente que su

participación o no en el proyecto no interferirá en la relación actual o futura de médico-paciente.

2. El principio de beneficencia, asegurar el bienestar, no dañar; la toma de información mediante cuestionarios, la toma de datos antropométricos, las mediciones de bioimpedancia eléctrica y la evaluación algométrica se consideran procedimientos sin riesgo, sin embargo, al tratarse de información sensible para el sujeto y/o la necesidad de exponer su cuerpo al examen se considera que debe existir una preparación adecuada del investigador para estandarizar adecuadamente los procedimientos con el fin de minimizar la incomodidad del sujeto y disminuir al máximo el tiempo para la toma de la información; además de asegurar un ambiente donde se respete la intimidad. Para asegurar la disposición de un espacio físico idóneo se utilizaron parte de los recursos económicos, adjudicados por la Universidad de Caldas para la realización del proyecto de investigación, en la adecuación de una sala de examen dentro del laboratorio de bioimpedancia eléctrica.
3. El principio de justicia o igualdad. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones dadas por las Guías Éticas Internacionales para Investigación Biomédica que involucra Sujetos Humanos – CIOMS (Ginebra 2002). El concepto de justicia aplicado tiene que ver con la "justicia distributiva", la balanza entre riesgos y beneficios esta inclinada hacia los beneficios que puedan obtener los sujetos de participar activamente en un proyecto que les permita conocer más acerca de su enfermedad. El beneficio general para la comunidad, en caso de demostrar diferencias significativas en las propiedades eléctricas pasivas de la musculatura braquial entre sujetos con FM y sujetos sin FM, permitiría proponerlo como una herramienta de diagnóstico o por lo menos como un biomarcador. No se esperan beneficios económicos en el corto ni largo plazo. El criterio de

igualdad en la selección de los sujetos se respetará enviando la información de la investigación, vía correo electrónico a todos los sujetos que participen en el grupo educativo y seleccionando el grupo de manera aleatoria según la intención y disponibilidad para participar.

Una vez definidos los protocolos de medición, se solicitó la aprobación del consentimiento informado por parte del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias para la Salud, de la Universidad de Caldas (ver anexos 4 y 7).

El consentimiento informado (ver anexos 3 y 5) fue elaborado en original y copia, y fue obtenido y firmado por el investigador principal (ECG) y el sujeto de investigación. Se entregó una copia al sujeto de investigación. El consentimiento se explicó antes de su firma en los aspectos de:

- Los objetivos de investigación,
- Los procedimientos a aplicar, el tiempo que demandará la aplicación del protocolo, el sitio en que se llevará a cabo, las molestias que ocasionará incluyendo: examen físico que puede originar dolor a la presión sobre puntos sensibles y que requiere el permanecer durante el tiempo de examen en ropa interior; la aplicación de cuestionarios sobre actividades de la vida diaria y síntomas relacionados con la enfermedad.
- La confidencialidad a cerca de su participación y de que los datos suministrados y obtenidos solo se utilizarán para los fines investigativos.
- Los beneficios de disponer de herramientas que permitan afinar el diagnóstico y definir el impacto de la enfermedad.
- La disponibilidad del equipo de investigación para responder cualquier duda o inquietud con respecto a la investigación, la patología y sus posibilidades terapéuticas.

- La posibilidad de retirarse en cualquier momento del estudio, o negarse a la utilización de la información obtenida, sin que por esto se vea afectada la relación con el grupo de investigadores ni el tratamiento o seguimiento posterior de su enfermedad.

El investigador principal se comprometió a presentar informes periódicos del desarrollo del estudio al comité de bioética de la institución, y que en el caso de alguna reacción adversa se comunicaría de forma inmediata al comité, quienes decidirían si se debía continuar o no con la investigación.

### 5.5. Toma de datos

Se evaluaron 58 sujetos femeninos, 30 con diagnóstico previo de FM (edades entre 31 - 63 años), y que habían tenido síntomas por más de 1 año, y 28 controles sanos (26 – 77 años). De los 30 sujetos con diagnóstico previo de FM, 6 no cumplieron los dos criterios diagnósticos aplicados (Wolfe *et al.*, 1990; Wolfe *et al.*, 2011a). De los 28 controles sanos, un sujeto presentaba obesidad mórbida y 6 presentaron más de 11 puntos sensibles en la evaluación algométrica (Wolfe *et al.*, 1990). Estos sujetos fueron retirados del estudio (ver figura 24).

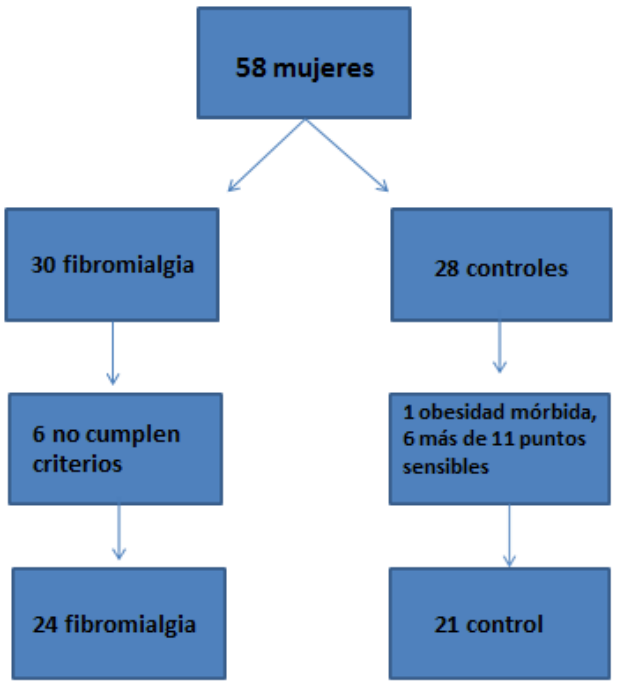



Figura *24. Flujograma de sujetos evaluados.*
Fuente: creación propia

## 5.6. Análisis de datos

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico STATGRAPHICS 5.2. Para el análisis de las características físicas de los sujetos se utilizaron la media y la desviación estándar. En las variables clínicas, los datos bioimpedanciométricos crudos, la resistividad muscular aparente y los parámetros del modelo de Cole-Cole, se analizó la diferencia entre las medias utilizando la prueba *t* de *Student,* o la prueba de *Wilcoxon* según el caso. Para el parámetro α, del modelo Cole-Cole, se realizó además una curva COR (ROC por sus siglas en inglés).

# SECCIÓN III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## Capítulo 6. Resultados

En este capítulo se presentan los resultados finales del trabajo, de la siguiente manera: un artículo titulado “Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia”(Colina-Gallo et al., 2016) y un póster presentado en la XVI International Conference on Electrical Bioimpedance (ICEBI 2016) titulado “Brachial Muscle Mass (BMM) Estimation for Muscle Resistivity Calculation in Fibromyalgia Diagnosis”. Al final de estos, se resaltan algunos aspectos que por limitación de espacio no se pudieron incorporar.

Por último, los resultados de la determinación de los parámetros de impedancia eléctrica característicos según el modelo de Cole-Cole, se presentan en un artículo que se encuentra en fase de remisión para evaluación, “The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia” (González-Correa et al., 2017). Al finalizar, se amplía la descripción del proceso de análisis de las curvas de ajuste.

## 6.1. Artículo *Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia*

# Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia

E. Colina-Gallo[1], C.A. González-Correa[2], and D.A. Miranda-Mercado[3]

[1] Universidad de Caldas, Department of Human Physical Activity, Manizales, Colombia
[2] Universidad de Caldas, Department of Basics Sciences, Manizales, Colombia
[3] Universidad Industrial de Santander, Department of Physics, CIMBIOS, Bucaramanga, Colombia

*Abstract*— **Fibromyalgia (FM) is a condition characterized by chronic widespread pain and generalized tenderness, accompanied by fatigue, sleep disturbances and cognitive difficulties. The diagnosis is merely clinical, as no confirmatory objective method is available so far. Several types of muscle abnormalities have been reported in FM, at tissue, cellular and subcellular level, that could eventually alter the resistivity of the muscle. In this paper, we used electrical impedance myography to detect changes in the passive electrical responses of muscle in a group of subjects with Fibromyalgia ($n$=24) and a control group without it ($n$=21). The overall apparent muscle resistivity obtained (2,08 Ω m) is well in the range reported in the literature for longitudinal measurements. We calculated and compared brachial apparent resistivity at the lowest frequency measured by the equipment (5 kHz) between both groups and we also compared resistivity against algometric results. No statistical significant differences were found between the two groups.**

*Keywords*— **Fibromyalgia, bio-electrical impedance, algometry, skeletal muscle resistivity.**

### I. Introduction

FM is a condition characterized by chronic widespread pain, generalized tenderness, accompanied by fatigue, sleep disturbances and cognitive difficulties [1]. Muscle pain may depend on both increased peripheral and/or central nervous system response to painful or non-painful peripheral stimuli. In genetically predisposed individuals, this persistent input produces peripheral and central sensitization [2]. Several types of muscle abnormalities have been reported in FM [3], such as, low levels of phosphates [4], increased levels of lactate and pyruvate [5], reduced blood flow [6], increased cytokines [7], DNA fragmentation [8] and changes in the number and size of mitochondria [9]. The diagnosis of fibromyalgia is clinical and so far there are no objective confirmatory diagnostic methods [10].

Bioelectrical impedance analysis is a safe, non- invasive and objective method to assess architecture and function at tissue level [11]. Current applied to muscle travels either longitudinally or transversally, impedance being lower when it flows parallel to muscle fibres. Localized BIA it's a modification of the traditional BIA method and is used for obtaining information on the condition of specified muscle groups [12]. This approach allows determining the effective resistivity, i.e., resistance measured per length unit of the segment [12]. Rutkove et al [13] found that effective longitudinal resistivity was altered in patients with neuromuscular disease. In their work, this technique has been called electrical impedance myography (EIM), and it has proven useful for assessing changes in muscle composition and architecture in conditions such as atrophy, edema, reinnervation and fat deposition [14–17].

In this paper, we used a technique of linear multifrequency electrical impedance myography to detect changes in the passive electrical responses of muscle in a group of subjects with FM and a control group without it. We calculated and compared brachial apparent resistivity at the lowest frequency (5 kHz) measured by the equipment between both groups and we also compared resistivity against algometric results.

### II. Materials and Methods

#### A. Subjects

Twenty-four women (aged 31–63 y) with a clinical diagnosis of FM, and who had had symptoms for more than 1 year, were recruited from an educational program for patients with FM. As control group, we used data obtained from twenty-one healthy female controls enrolled from the university staff. Some background and anthropometric data of all subjects are given in Table 1.

Table 1 Physical characteristic of subject $\overline{X}$ (SD)

| | Age (years) | Weight (kg) | Height (m) | BMI (kg/m$^2$) | % BF |
|---|---|---|---|---|---|
| FM (n=24) | 48,5 (8,7) | 67,7 (9,9) | 1,56 (0,05) | 27,8 (4,2) | 34,8 (6,8) |
| Control (n=21) | 52,4 (11,9)) | 67,3 (11,3) | 1,55 (0,06) | 28,1 (4,3) | 35,3 (6,1) |

© Springer Science+Business Media Singapore 2016
F. Simini and B.F. Pedro (eds.), *II Latin American Conference on Bioimpedance*,
IFMBE Proceedings 54,
DOI: 10.1007/978-981-287-928-8_19

B. *FM study variables*

FM diagnosis was confirmed or ruled out by applying the modification of the American College of Rheumatology (ACR) preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia [10]. We also evaluated the number of tender points using a digital algometer WAGNER FDX (Greenwich USA) and considering the diagnosis of fibromyalgia when 11 or more tender points were present according to the 1990 ACR classification criteria [18]. The total tender point score (TTPS) was calculated as the sum of the pain threshold pressure at each point, divided by total tender points [19].

*C. Anthropometric measurements*

Weight and stature was measured with a digital measuring station SECA 284 and body fat percentage was measured with a TANITA analyzer (BC-418 model). In order to calculate the arm muscular area (AMA) [20] for the dominant side, the circumference of the midarm was measured with a cloth tape midway between the tip of the acromion and the olecranon process. Biceps and triceps skinfolds were measured using a SLIM GUIDE SKINFOLD CALIPER, taking a vertical fold midway between the tip of the acromion and the olecranon process. Skinfold readings were made in triplicate and the results were averaged.

*D. Bioimpedance measurements*

Arm segmental measurements of raw resistance (R) were performed at 50 frequencies in a log spectrum ranging from 5 kHz to 1 MHz, with a nominal current of 400μA RMS, and using a 4000B Bio-impedance spectrum analyzer system by XITRON technologies (San Diego, USA). Measurements were carried out by the same operator (ECG), made in triplicate and averaged. They were performed with the subject lying supine on a non-conducting surface and were completed within five minutes. Injecting electrodes were placed on the dorsal metacarpus and the dorsal metatarsus, at the dominant side of each individual. Voltage electrodes were placed on the ventral side of the dominant arm over the biceps brachii, 5 cm proximal and 5 cm distal to the midpoint between the tip of the acromion and the olecranon process. Adhesive electrodes (292-STE by IMPEDIMED) were used, and the sites where they were going to be placed were cleaned with alcohol swabs before their application.

*E. Estimation of apparent muscle resistivity*

Muscle resistivity ($\rho_M$) at 5 kHz was calculated using the formula applied to cylinders

$$\rho = R * A/L\,, \tag{1}$$

where $R$ is the resistance offered by the muscle, $L$ is the length of the cylinder and $A$ is its cross-sectional area. Arm muscular area was calculated as described in [20], and the length corresponds to the distance between the voltage electrodes (0,10 m). In order to estimate the resistance offered by the muscle ($R_M$) at 5 kHz, we first considered the arm as four parallel resistances offered by dermis ($R_D$), fat ($R_F$), muscle ($R_M$) and bone ($R_B$). Total resistance ($R_T$) was taken as the value read by the equipment, and, for estimating the resistance of different compartments, we rearranged (1) to:

$$R = \rho * L/A \tag{2}.$$

We assumed resistivity values for dermis and fat as 4,5 and 30,0 Ω m, respectively, both in the ranges given in the literature [21,22], and length was 0,1m for both cases. In order to calculate the area corresponding to the dermis and the subcutaneous fat, we proceeded as follows: from the total area of the arm segment, we subtracted the area corresponding to a circle with radius equal to total radius minus 0,0015 m for the dermis. Fat area was calculated as total area of the arm minus the area estimated for the dermis minus the area corresponding to muscle and bone. The latter was obtained from a radius equal to total radius of the segment minus the average of biceps skinfold and triceps skinfold divided by 2.

*F. Data analysis*

A statistical analysis was performed using XLSTAT 2014. For assessing the statistical significance of the difference between mean resistances Student´s t-test were used.

## III. Results

The application of the two diagnostic criteria allowed an adequate differentiation between the fibromyalgia and the control groups. As it can be seen in Table 2, the TTPS also separate them very well. The two groups were homogeneous in all physical characteristics including circumference of midarm, triceps and biceps skinfolds, and

the areas estimated for the arm segment in consideration as well as in its compartments (see Table 3).

Table 2 Anthropometry and algometry data $\bar{X}$ (SD)

| | Number of tender points | TTPS (kg/cm$^2$) | Arm circumference (m) | Biceps skinfold (m) | Triceps skinfold (m) |
|---|---|---|---|---|---|
| FM (n=24) | 16,0 (2,6) | 2,40 (0,6) | 0,30 (0,034) | 0,012 (0,005) | 0,026 (0,007) |
| Control (n=21) | 5,4 (3,5) | 4,06 (0,3) | 0,30 (0,033) | 0,012 (0,007) | 0,025 (0,006) |
| P value | 0,000 | 0,0 | 0,68 | 0,62 | 0,62 |

Table 3 Calculated areas (in m$^2$) of the different arm compartments

| | Arm | Dermis | Fat | Muscle + Bone | Muscle |
|---|---|---|---|---|---|
| FM (n=24) | 0,0073 (0,0016) | 0,0004 (0,0001) | 0,0026 (0,0010) | 0,0043 (0,0009) | 0,0033 (0,0007) |
| Control (n=21) | 0,0074 (0,0017) | 0,0004 (0,0001) | 0,0026 (0,0010) | 0,0042 (0,0008) | 0,0033 (0,0007) |
| P value | 0,68 | 0,94 | 0,87 | 0,45 | 0,83 |

Data of arm segmental resistance at 5 kHz and 1 MHz, and specific muscular resistivity for biceps brachii at 5 kHz are given in Table 4 and Table 5. There is no statistically significant difference between mean values of both groups.

Table 4 Electrical resistance (in Ω) at 5 kHz of the different arm compartments

| | Arm | Arm (1MHz) | Dermis | Fat | Muscle + bone |
|---|---|---|---|---|---|
| FM (n=24) | 55,1 (9,3) | 42,7 (7,2) | 1032,9 (117,6) | 1341,5 (550,1) | 61,3 (10,8) |
| Control (n=21) | 57,7 (8,8) | 45,2 (6,7) | 1018,7 (112,0) | 1371,2 (562,8) | 64,4 (10,1) |
| P value | 0,34 | 0,24 | 0,68 | 0,86 | 0,31 |

Table 5 Calculated resistivity (ρ in Ω m) at 5 kHz of the different arm compartments

| | Rho Arm | Rho Muscle + Bone | Rho Muscle |
|---|---|---|---|
| FM (n=24) | 3,96 (0,59) | 2,60 (0,33) | 1,98 (0,31) |
| Control (n=21) | 4,07 (0,72) | 2,67 (0,45) | 2,08 (0,42) |
| P value | 0,6 | 0,62 | 0,32 |

In figures 1 and 2, it can be seen that algometry separates subjects with FM from those without it, while electrical bioimpedance does not.

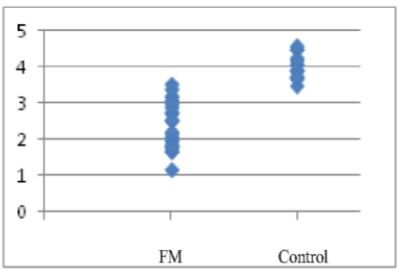



Fig 1 Total tender point score (TTPS)

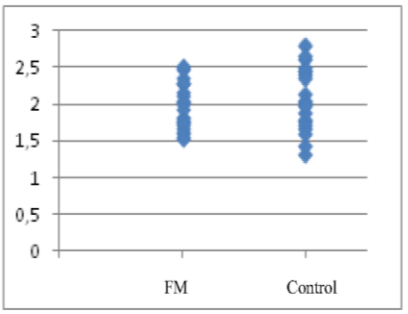



Fig 2 Calculate muscular resistivity at 5 kHz (Ω m

## IV. Discussion

Our resistivity results are comparable with those reported in the literature [21,22]. In the meta-analysis by [22], for instance, the 95% confidence interval for skeletal muscle resistivity was 1,55-3,72 Ω m. [23] reported an average resistivity at zero frequency of five muscles for both sexes and all ages of 2 ± 0,19 ohm m.

Several mechanisms may explain changes in bioimpedance data in neuromuscular disease: resistance will increase with atrophy and loss of muscle fibers, fatty infiltration or connective tissue. Changes in intra and extracellular fluids or localized edema also impact the measured electrical impedance [14]. While some of these changes, for instance, muscle fiber damage and accumulation of pro-inflammatory substances, have been described in fibromyalgia, the data obtained in this study did not produce the expected differences in resistivity.

## V. Conclusion

No statistically significant differences in resistivity of brachial muscle were found between subjects with fibromyalgia and those of the control group without FM.

However, it is necessary to consider various aspects: firstly, the small sample size, and, secondly, that, although muscular pain is generalized in FM, brachial muscle tenderness is less affected than periscapular or lumbar muscle tenderness. For this study, the choice of the brachial segment was due to technical accessibility and the availability of a formula to calculate muscle area.

Despite the fact of a negative result, we still consider convenient to carry out further studies involving a larger number of subjects and exploring other muscle groups like the trapezius.

## Compliance with ethical requirements

All subjects gave their informed written consent in accordance with the guidelines of the Ethical Committee of the University of Caldas (Manizales, Colombia).

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References


1. Buskila D (2009) Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. Arthritis Res Ther 11:242 DOI 10.1186/ar2720
2. Bengtsson A (2002) The muscle in fibromyalgia. Rheumatology 41:721–4
3. Staud R (2011) Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. Best Pr Res Clin Rheumatol 25(2):155–64 DOI 10.1016/j.berh.2010.01.010
4. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J (1986) Reduce high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Arthritis Rheum 29(7):817–21
5. Gerdle B, Söderberg K, Salvador Puigvert L et al. (2010) Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. J Rehabil Med 42:679–87 DOI 10.2340/16501977-0581
6. McIver KL, Evans C, Kraus RM et al. (2006) NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. Pain 120:161–9 DOI 10.1016/j.pain.2005.10.032
7. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D et al. (2001) Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. Rheumatology 40:743–9 DOI 10.1093/rheumatology/40.7.743
8. Sprott H, Salemi S, Gay RE et al. (2004) Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. Ann Rheum Dis 63:245–51 DOI/10.1136/ard.2002.004762
9. Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM et al. (2010) Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. Arthritis Res Ther 12:R17 DOI 10.1186/ar2918
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. (2011) Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol 38:1113–22 DOI 10.3899/jrheum.100594
11. Foster KR, Lukaski HC (1996) Whole-body impedance-what does it measure?. Am J Clin Nutr 64(Suppl):388S – 396S
12. Aaron R, Shiffman CA (2000) Using localized impedance measurements to study muscle changes in injury and disease. Ann N Y Acad Sci. 904:171–80
13. Rutkove SB, Aaron R, Shiffman CA (2002) Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. Muscle Nerve 25:390–7 DOI 10.1002/mus.10048
14. Rutkove SB (2009) Electrical impedance myography: background, current state, and future directions. Muscle Nerve. 40(6):936–46 DOI 10.1002/mus.21362.Electrical
15. Rutkove SB, Esper GJ, Lee KS et al. (2005) Electrical impedance myography in the detection of radiculopathy. Muscle and Nerve 32:335–41 DOI 10.1002/mus.20377
16. Rutkove SB (2009) Electrical impedance myography as a biomarker for ALS. Lancet Neurol 8(3):226–7 DOI 10.1016/S1474-4422(09)70030-4
17. Rutkove SB, Darras B (2013) Electrical impedance myography for the assessment of children with muscular dystrophy: a preliminary study. J Phys Conf Ser 434(1) DOI 10.1088/1742-6596/434/1/012069
18. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 33:160–72
19. Maquet D, Croisier JL, Demoulin C et al. (2004) Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. Eur J Pain 8:111–7 DOI 10.1016/S1090-3801(03)00082-X
20. Heymsfield SB, McManus C, Smith J et al. (1982) Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. Am J Clin Nutr 36:680–90
21. Miklavcic D, Pavselj N, Hart FX (2006) Electric properties of tissues. Wiley encyclopedia of biomedical engineering 1-12 John Wiley & Sons, Inc DOI 10.1.1.65.7364
22. Faes TJ, van der Meij HA, de Munck JC et al. (1999) The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. Physiol Meas 20:R1–10 DOI 10.1088/0967-3334/20/4/201
23. Shiffman CA, Rutkove SB (2013) Circuit modeling of the electrical impedance: part II normal subjects and system reproducibility. Physiol Meas 34(2):223–35 DOI 10.1088/0967/-3334/34/2/223



Author: Evelyn Colina Gallo
Institute: Universidad de Caldas
Street: Calle 25 #48-57
City: Manizales
Country: Colombia
Email: evelyn.colina@ucaldas.edu.co

## 6.2. Poster: *Braquial Muscle Mass (BMM) Estimation for Muscle Resistivity Calculation in Fibromyalgia Diagnosis*

# BRACHIAL MUSCLE MASS (BMM) ESTIMATION FOR MUSCLE RESISTIVITY CALCULATION IN FIBROMYALGIA DIAGNOSIS

**E Colina-G[1], CA González-Correa[1], C Dussan-L[1], V Cárdenas-V[2], DA Miranda-M[3].**

**[1]Universidad de Caldas, [2]Diagnostimed, [3]Universidad Industrial de Santander (UIS), Colombia, South America.**

## INTRODUCTION:

Fibromyalgia (FM) is characterized for chronic widespread pain. Diagnosis is clinical. A more objective diagnostic method, would be desirable. As an alternative, segmental EBI is proposed in this study for the estimation of BMM apparent resistivity ($\rho_{BMM}$).

EBI measurements on the brachial segment.

## MATERIALS AND METHODS:

23 females: 13 with FM, 10 controls.

Variables for calculations:

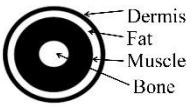
- Braquial segment resistance at 5 kHz
- Dermis, fat, and bone resistivity: 4.5, 37.5 y 60 Ωm as in[1]
- Dermis, fat, muscle and bone areas, at midarm circumference, using anthropometric data
- Electrode separation ($L$): 0.10 m
- $R = \rho * L / A$ for each tissue
- $\rho = R * A/L$ for muscle,

$\rho_{BMM}$ was calculated as $R_{BMM}$*$BBM\ A/L$.

BMM calculated by anthropometry as in[2]

BMM was calculated by Computed Tomography (CT)

Model for the brachial area = 4 resistances in parallel.




**Resistance of BMM ($R_{BMM}$) = 1/ (1/$R_{Total}$) – (1/$R_{Dermis}$)– (1/$R_{Fat}$) – (1/$R_{Bone}$)**

## RESULTS:

| Groups | BBM ($m^2$) Anthropometry | BBM ($m^2$) CT | $\rho_{BBM}$ (Ωm) at 5 kHz Anthropometry | $\rho_{BBM}$ (Ωm) at 5 kHz CT |
|---|---|---|---|---|
| **With FM ($n$=13)** | 0.0034 (0.0004) | 0.0032 (0.0005) | 1.96 (0.08) | 1.94 (0.07) |
| **Controls ($n$=10)** | 0.0031 (0.0004) | 0.0030 (0.0006) | 2.06 (0.11) | 2.09 (0.12) |
| **ANOVA p value** | 0.29 | 0.36 | 0.45 | 0.29 |

BBM and resistivity of BBM ($\rho_{BBM}$) at 5 kHz calculated by anthropometry and CT.

**CONCLUSIONS**: **a)** BBM calculated by anthropometry and CT are comparable ($p$=0.30); **b)** obtained values for muscle apparent resistivity at 5 kHz are in the range of reported longitudinal skeletal muscle resistivity (1.5-3.3 Ωm)[3]; **c)** no differences in $\rho_{BMM}$ were found between the two groups analyzed ($p > 0.05$).

**References**: [1]Miklavcic D *et al*. 2006. Wiley encyclopedia of biomedical engineering;209,1–12; [2] Heymsfield SB *et al*.1982. Am J Clin Nutr; 36(4), 680–90; [3]Faes TJ *et al*. 1999. Phys Meas;20(4):R1–10.

## 6.3. Resultados

En cuanto a la evaluación del impacto de la enfermedad en el estado funcional del sujeto (FIQ), el grupo de FM tuvo una media de 50.8, indicando un compromiso funcional moderado secundario a los síntomas.

La estimación del área muscular del brazo en su punto medio, no mostró diferencias estadísticamente significativas (p = 0.30) entre la determinación directa del área muscular por TAC y la calculada mediante la utilización de la fórmula (Heymsfield *et al.*, 1982) (ver figura 25).

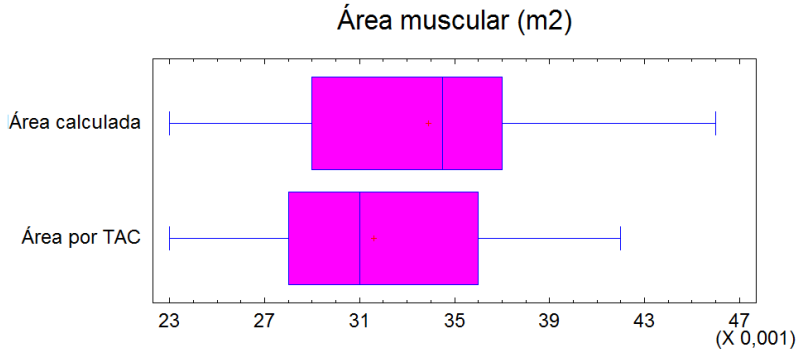



Figura 25. *Diagrama de cajas. Comparación del área muscular ($m^2$) determinada por antropometría Vs TAC.*
Fuente: creación propia.

El análisis del ángulo de fase a 50 kHz, no demostró diferencias significativas entre los dos grupos (p = 0.31).

## 6.4. Discusión

Entre las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos, la resistividad se define como la parte real de la impedancia por unidad de longitud y por área de sección transversa del tejido evaluado. En el rango de frecuencias utilizado en este estudio (5 kHz – 1 MHz), la conductividad de la corriente se debe principalmente a la concentración y movilidad de los electrolitos en los medios acuosos intra y extracelular. Por lo tanto, existe una correlación lineal entre la conductividad de los tejidos y el contenido acuoso que tienen. El bajo contenido de agua del hueso, la grasa y el estrato córneo de la piel, explica la alta resistividad de estos tejidos. En el músculo esquelético su alto contenido de agua (73 – 78%) explica su alta conductividad, lo que equivale a una baja resistividad. Las diferencias en la estructura podría explicar las diferencias de las resistividades en los tejidos altamente hidratados (Pethig *et al.*, 1987).

Los resultados de resistividad muscular obtenidos en este estudio (1.9 ± 0.3 en sujetos con FM y 2.1 ± 0.4 Ωm en el grupo control) son comparables a los encontrados en la literatura (Faes *et al.*, 1999; Miklavcic *et al.*, 2006). En el meta-análisis realizado por Faes *et al.*, (1999) se obtuvo un intervalo de confianza del 95% para la resistividad del músculo esquelético, analizado longitudinalmente, de 1.55 – 3.72 Ωm. Nuestros resultados también son similares a los obtenidos en otros estudios (Shiffman *et al.*, 2013b) que han utilizado un montaje de electrodos semejante (con los electrodos de corriente ubicados lejos de los electrodos de voltaje), en los cuales, los datos de resistividad muscular a frecuencia 0 reportados son 2.0 ± 0.19 Ωm.

Los datos crudos de resistencia no sólo se normalizaron por la circunferencia del segmento menos el grosor del pliegue graso como fue propuesto por Shiffman *et al.*, (2013a), sino que se realizó un cálculo, lo

más exacto posible, del área del músculo libre de hueso, utilizando una fórmula descrita en la literatura (Heymsfield *et al.*, 1982), y contrastándola con los datos de área muscular medidos directamente con un corte tomográfico, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos dos métodos para determinar el área muscular en la parte media del brazo.

El ángulo de fase a 50 kHz, ha sido considerado un indicador del estado del músculo, y es especialmente sensible para detectar los cambios del músculo a través del tiempo (Shiffman *et al.*, 2013b). Se ha encontrado disminuido en una variedad de enfermedades como esclerosis lateral amiotrófica (Rutkove *et al.*, 2012), miopatías (Rutkove *et al.*, 2013), radiculopatías (Rutkove *et al.*, 2005) y atrofia muscular por desuso (Shiffman, 2013; Tarulli *et al.*, 2009). Se considera un parámetro bioeléctrico robusto, toda vez, que no se ve afectado por la geometría de la zona evaluada. En la literatura se han referenciado los valores mínimos normales del ángulo de fase del músculo bíceps, por edades, entre $3.88^0$ – $3.48^0$ para individuos entre 30 y 70 años (Rutkove *et al.*, 2008). Considerando las desviaciones estándar, nuestros límites inferiores, tanto en sujetos con FM como en el grupo control, están por debajo de los reportados ($3.2^0$ en ambos casos). Sin embargo, algunas limitaciones al comparar nuestros datos con los obtenidos en otros estudios de miografía por impedancia eléctrica son el tamaño y la ubicación de los electrodos utilizados. Mientras, en nuestro estudio, se utilizaron electrodos cuadrados, con un área de 5.72 $cm^2$, en la mayoría de los estudios referenciados se utilizaron electrodos tipo banda. Se considera que la variación en el tamaño de los electrodos puede provocar una diferencia entre 2 – 9% de los parámetros eléctricos medidos (Rutkove *et al.*, 2008).

Si bien, los cambios musculares en sujetos con FM descritos en la literatura no han sido consistentes en todos los estudios, la atrofia de fibras

musculares, la pérdida de miofilamentos y la infiltración grasa se han reportado en varias oportunidades (Bengtsson, 2002; Gadallah *et al.*, 2013; Gronemann *et al.*, 2004; Kalyan-Raman *et al.*, 1984; Sprott *et al.*, 2004). La resistencia eléctrica es inversamente proporcional al área de sección transversal del conductor (en este caso el músculo esquelético), por lo tanto se considera que debe ser sensible a los cambios del volumen muscular (atrofia o hipertrofia), al igual que a los cambios en la composición muscular (contenido de agua, tamaño de las fibras musculares, presencia de tejido conectivo o graso) (Lungu *et al.*, 2011). Con estos antecedentes se esperaba encontrar un aumento de la resistencia eléctrica, derivado tanto de la disminución de masa muscular como del aumento del depósito graso. Sin embargo, esta presunción no fue apoyada por los datos experimentales obtenidos.

La presencia de puntos gatillo miofasciales asociados a los puntos sensibles han sido descritos en FM (Ge *et al.*, 2009; Ge *et al.*, 2011; Ge *et al.*, 2010), lo cual indicaría una alta probabilidad de presencia de bandas palpables o zonas de espasmo muscular localizado en sujetos con FM. Estas zonas de hipertonía, hipotéticamente podrían provocar cambios en la resistencia eléctrica muscular, similar a lo encontrado en los estudios que evalúan el músculo en reposo y durante una contracción isométrica (Clemente *et al.*, 2014). Sin embargo, para nuestro caso, el bíceps braquial no ha sido identificado como una zona frecuente de activación de puntos gatillo miofasciales (Ge *et al.*, 2010).

La mayoría de las alteraciones musculares descritas en FM se han encontrado en el músculo trapecio, entre ellas:

- atrofia de fibras tipo II (Bengtsson, 2002; Kalyan-Raman *et al.*, 1984),
- alteraciones mitocondriales (Bengtsson, 2002),
- disminución en la microcirculación (Elvin *et al.*, 2006),

- engrosamiento del endotelio capilar (Lindman *et al.*, 1995),
- disminución de la presión parcial de oxígeno tisular (Lund *et al.*, 1986),
- aumento en las concentraciones intersticiales de lactato y piruvato (Gerdle *et al.*, 2010),
- aumento de sustancia P (De Stefano *et al.*, 2000),
- alteraciones en la activación diferencial de unidades motoras que producen la sobrecarga de un sector específico dentro de la masa muscular y una dificultad para relajarse (Gerdle *et al.*, 2010),
- aumento de la velocidad de conducción en la fibra muscular probablemente en relación con un aumento del $K^+$ intersticial (Gerdle *et al.*, 2008).

Lo anterior, sumado al compromiso clínico - más del 80% de los pacientes con FM refieren dolor sobre el trapecio, en contraste con la relativa poca sintomatología del bíceps braquial -, podrían explicar la ausencia de cambios en la resistividad eléctrica en la musculatura braquial.

De otro lado, muchos de los cambios encontrados en el músculo fibromiálgico, como la disminución del aporte vascular o de los fosfatos de alta energía se han documentado durante el trabajo muscular máximo o submáximo (Elvin *et al.*, 2006; Gerdle *et al.*, 2010; Lund *et al.*, 2003), lo que puede explicar que al explorar la musculatura en reposo no se evidenciaran alteraciones.

## 6.5. Conclusiones

Los criterios clínicos utilizados permitieron una adecuada diferenciación entre los sujetos con FM y el grupo control.

La fórmula utilizada para el cálculo del área muscular del brazo libre de hueso no mostro diferencias estadísticamente significativas con los datos obtenidos por TAC, por lo tanto se recomienda su utilización para estudios posteriores, con el fin de disminuir costos económicos y evitar la radiación de los participantes.

Los valores de resistividad muscular encontrados en este estudio (1.9 ± 0.3 en sujetos con FM y 2.1 ± 0.4 Ωm en el grupo control) están en relación con los datos reportados en la literatura, lo que permite suponer una adecuada técnica de medición.

## 6.6. Artículo The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia

**The Alpha Parameter of the Cole-Cole Model as Indicator of Fibromyalgia**

C.A. González-Correa[1], E. Colina-Gallo[2], David A. Miranda[3]

[1] Universidad de Caldas / Research Group on Electrical Bio-Impedance, Manizales, Colombia
[2] Universidad de Caldas/Department of Human Physical Activity, Assistant Lecturer, Manizales, Colombia
[3] Universidad Industrial de Santander, CIMBIOS, Bucaramanga, Colombia

**ABSTRACT**

Fibromyalgia (FM) is a condition characterized by chronic widespread pain and generalized tenderness, accompanied by fatigue, sleep disturbances and cognitive difficulties. The diagnosis is merely clinical, as no confirmatory objective method is available so far. Several types of muscle abnormalities have been reported in FM, at tissue, cellular and subcellular level, which could eventually alter the passive electrical response of the muscle. In this paper, we evaluated the brachial musculature of a group of subjects with FM (n=21) and a control group without it (n=20). Multi-frequency electrical impedance myography was used and the four characteristic parameters of the model of Cole-Cole were obtained ($R_0$, $R_\infty$, $\tau$ and $\alpha$). Of the four parameters, $\alpha$ of the FM group was statistically different of that of the control group ($0.21 \pm 0.05$ against $0.17 \pm 0.05$, respectively, with $p = 0.008$). The higher values of alpha parameter in FM group may suggest that the behavior of the cell membrane in FM is more permeable to the ions than in normal subjects and, therefore, more resistive. The differences in the parameter $\alpha$ seem to be a promising finding, although larger studies are needed to confirm the possibility of using it as an objective biomarker for FM.

*Keywords:* Fibromyalgia, Bio-electrical impedance, Cole-Cole Model.

**INTRODUCTION**

In fibromyalgia (FM), various muscular abnormalities have been associated with chronic widespread pain and generalized tenderness, accompanied by fatigue, sleep disturbances and cognitive difficulties that characterize this condition (Buskila, 2009). Among them, we can mention (Staud, 2011): low levels of phosphates (Bengtsson, Henriksson, & Larsson, 1986), increased levels of lactate and pyruvate (Gerdle, Söderberg, Salvador Puigvert, Rosendal, & Larsson, 2010), reduced blood flow (McIver *et al*., 2006), increased cytokines (Wallace *et al*., 2001), DNA fragmentation (Sprott *et al*., 2004) and changes in the number and size of mitocondria (Cordero et al., 2010). Most of these disturbances could well imply an abnormal muscle and nerve membrane function (see, for instance, Klaver-Król, Rasker, Henriquez, Verheijen, & Zwarts, 2012).

In a previous job, we have explored the use of Electrical Bio-Impedance Spectroscopy (EBIS) as a potential tool for the diagnosis of FM (Colina-Gallo, González-Correa &

Miranda-Mercado, 2016). EBIS is safe, easy to use, non-invasive and objective method that can give information about local tissue, organs, body segments or even the whole body. Changes either in the architecture or the composition of different biological structures (at ultra-structural, microscopic or gross level), or both, can affect the passive electrical response of the studied structure.

The main assumption behind EBIS is that, when we applied a spectrum of alternating electrical currents to a volume where we have cells surrounded by a liquid matrix, at low frequencies, these currents flow through the extracellular fluid, while, at high frequencies, they also flow through the intracellular space. This flow of the current is explained mainly by the presence of cell membranes, a component that, in principle, practically does not allow the movement of ions in the interior of the cells at low frequencies. At the same time, the cell membrane has a capacitive property, which allows it to store electrical charges of opposite sign (voltage) on its two sides, acting as a capacitor. Nevertheless, it is not a perfect capacitor and, in the electrical model of biological tissues by Cole and Cole, eq. (1), this fact is account for by the presence of what is known as a "constant phase element" (CPE). In the mathematical expression of the physical (electrical) model of biological structures, we end up, then, with four parameters (Cole & Cole, 1941): $R_0$ ("static" resistance, i.e., resistance at 0 Hz, assumed to be the resistance of the extracellular fluid), $R_\infty$ or resistance at "infinite frequency" (assumed to be the resistance of the whole volume when current is flowing through both compartments), $\tau$ (tao) or a generalized relaxation time (associated with the time it takes to the tissue to polarize and depolarize) and $\alpha$ (alpha, part of an exponential as shown in equation 1), a dimensionless parameter that accounts for the "imperfection" of cell membranes to act as a pure capacitors. $\alpha$ ranges between the two extreme values of 0 (cero) and 1 (one), where, in the first case, the membrane ought to be a pure capacitor, and, in the second case, the membrane ought to be a perfect resistor.

$$Z = R_0 + \frac{R_0 - R_\infty}{1 + (j\omega\tau)^{1-\alpha}} \qquad (1)$$

We hypothesize, then, that were this assumption true, either $\alpha$, $\tau$ or both, could be affected in individuals with FM. From this perspective, we report in this article on the analysis of preliminary data so far obtained. Initially, the use of raw data did not give statistically significant differences between a group of persons with FM and a matching group of individuals without FM (Colina-Gallo, González-Correa & Miranda-Mercado 2016). However, for further analysis, we calculated the four parameters of the Cole-Cole model by inverse modelling, using the Miranda & Rivera algorithm, and found that the comparison of the parameter $\alpha$ between the two groups suggests the possibility of using it as a biomarker of FM.

## MATERIALS AND METHODS

Materials and methods are basically those already reported in (Colina-Gallo, C. González-Correa & Miranda-Mercado 2016), which we briefly summarize now.

*Subjects*

Initially, we had a group of 26 volunteers with FM and 23 controls without FM. Data from 5 subjects with FM and three without FM were discharged because the root-mean-square error (RMSE) of all they was too high (cut off point: an RMSE > 0.09), meaning that the fitting was not very good, something that also can be visually detected (see figure 1). Basic data of the subjects remaining in both groups are shown in Table 1. All subjects gave their informed written consent by the guidelines of the Ethical Committee of the University of Caldas (Manizales, Colombia).

*Anthropometric measurements*

Following variables were measured: height (SECA station 284), body fat percentage (TANITA BC-418 model analyzer), the circumference of the midarm (midway between the tip of the acromion and the olecranon process, measured with a cloth tape), biceps and triceps skinfolds (Slim Guide Skinfold Caliper). Data also are shown in Table 1.

*FM variables*

For the diagnosis of FM we applied the modified preliminary diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (ACR) (Frederick Wolfe et al., 2011). Tender points were also evaluated using a digital algometer Wagner FDX (Greenwich USA). Diagnosis of FM was established when 11 or more tender points were present according to the 1990 ACR classification criteria (F Wolfe et al., 1990).

*Bioimpedance measurements and model parameterization*

Arm segmental measurements of raw resistance (R) were performed using a 4000B Bio-Impedance Spectrum Analyzer System (XITRON Technologies, San Diego, USA) at 50 frequencies in a log spectrum ranging from 5 kHz to 1 MHz, with a nominal current of 400μA RMS. Injecting electrodes were placed on the distal third of the dorsal metacarpus and the dorsal metatarsus, at the dominant side of each subject. Voltage electrodes were placed on the ventral side of the dominant arm over the biceps brachii, 5 cm proximal and 5 cm distal to the midpoint between the tip of the acromion and the olecranon process. For all participants in the study, total body bioimpedance readings were also registered, in a way as usually recommended (Gonzalez-Correa & Caicedo-Erazo, 2012). The parameters of the Cole-Cole model, equation (1), were obtained from the raw data using a least square data fitting with the algorithm proposed by (Miranda & Rivera, 2008).

*Data analysis*

The Student´s *t*-test was used for assessing the statistical significance of the difference between means of the Cole-Cole parameters estimated for each group. The statistical analysis was performed using XLSTAT 2014, and, in all cases, a *P* values less than 0.05 were accepted for significance. We also explored the possible sensitivity and specificity of the $\alpha$ parameter as a possible biomarker for FM, using the receiving-operating curve (ROC) obtained with the data.

**RESULTS**

The two groups were homogeneous in all physical characteristics, and the application of the diagnostic criteria allowed an adequate differentiation between the FM and the control group (see Table 1).

Table 2 shows the four Cole-Cole parameters estimated for both groups, with the data obtained from measurements on the arm.

The ROC curve obtained with the data used in this analysis is shown in figure 2. Values of $\alpha > 0.177$ would be considered as positive, with a sensitivity of about 0.81 and a specificity of 0.70.

**DISCUSSION**

As mentioned in the introduction, α parameter takes a numerical value in the range of the two extreme values of 0 and 1, i.e. zero representing a hypothetical perfect capacitor and one, a hypothetically perfect resistor. There are two situations of interest: firstly, normal membranes and, secondly, "leaky" membranes. Because the main subject of this paper is FM, we describe the "leaky" membranes.

"Leaky" membranes allow more inward movement of Na+ ions, or, in case of malfunctioning of the membrane Na+-K+-ATPase, where it cannot pump adequate quantities of $Na^+$ ions outwards the cell. This would probably have a mainfold effect: a) a decrease in transmembrane rest voltage, b) a lower capacitance of the cell membrane and c) a more prominent role of its resistive properties, what would increase the value of the α parameter. Any of these situations would alter both muscle and nerve cells.

Some of the muscle alterations associated with FM reported in the scientific literature suggest one of the hypothetical scenarios mentioned in the previous paragraph: hypoxia due to poor capillarization (Kasikcioglu *et al.*, 2006; Katz *et al.*, 2007; Lindh *et al.*, 1995; Lindman *et al.*, 1995; Lund *et al.*, 1986; McIver *et al.*, 2006; Morf *et al.*, 2005), mitochondrial alterations (Cordero *et al.*, 2010; Lindman *et al.*, 1995), lower concentration of high energy phosphates (Bengtsson *et al.*, 1986), presence of lactate and piruvate in free nerve endings (Gerdle *et al* 2010), and, in sum, alteration in membrane resting potential (Klaver-Król *et al* 2012).

An alteration of the $Na^{+}$-$K^{+}$-pump would also mean a prolongation in the time it takes to cell membranes to stabilize after an external electrical stimulus. This would mean an alteration in the parameter $\tau$ of the Cole-Cole model, but the experimental data did not corroborate this.

The presence of irritative substances in the free nerve endings like lactate, pyruvate or substance P (Gerdle *et al.*, 2010), could also produce a neurogenic inflammatory condition (De Stefano *et al* 2000), also described in people with FM. These changes should imply a decrease in the extracellular resistance due to edema, as it was reported in subjects with acute lumbago (Ching et al 2013), but, again, there were no statistically significant differences en the parameter $R_0$.

Studies carried out in FM using superficial EMG have shown an increase, in resting conditions, of the electrical activity in antigravitation muscles like lumbar erectors (Anders *et al* 2001), increase in conduction velocity of muscle fibers (Gerdle *et al.*, 2008), and even in low affected muscles like the biceps brachii (Casale *et al.*, 2009; Klaver-Król *et al.*, 2012). This finding has been correlated with alteration at cell membrane level, reflected in continuous muscle activation between contractions, prolonging the period of facilitated post depolarization (Klaver-Król *et al.*, 2012). Although this ionic alteration at membrane level in FM has not been completely elucidated, it allows thinking of an increase of membrane permeability and, possibly, a less electronegative resting potential. If this is the case, the excitatory cells would more easily reach the threshold potential, i.e., they would depolarize more easily, even with stimuli that, under normal conditions, would not depolarize these cells.

Finally, as already mentioned, the parameter $\alpha$, ($0 \leq \alpha \leq 1$) of the Cole-Cole model tends to 1 (one) if the cell membrane behaves more like a resistor than as a capacitor. i.e., the cell membrane decreases its ability to act as an insulator (and therefore, diminishes its capacitive property). The observed differences in the $\alpha$ parameter between the normal group and the group with FM, where the mean of subjects with FM is higher than the mean of those without FM, suggest a relation of this parameter with the membrane biochemical anomalies that would make it easier for the external charges to flow into the cell. When the parameters obtained for the whole body readings were compared, there were no statistical significant differences between both groups (data not shown).

## CONCLUSION

The analysis of the experimental data of this study shows a statistical significant difference between the means of the parameter $\alpha$ in the brachial readings of the two groups considered. Results of this research allow proposing the hypothesis of an alteration in the functioning of the cell membrane in subjects with FM. This alteration could, probably, be associated with a failure in the Na+-K+-pump, produced by low availability of ATP (adenosine triphosphate), due, in turn, to alterations in the number or functioning of mitochondria. These biochemical anomalies would be equivalent to an increase in cell membrane permeability.

The differences in the parameter α in brachial segmental readings seem to be a promising finding, although larger studies are needed to confirm the possibility of using it as an objective biomarker for FM. This is interesting, as the diagnosis of fibromyalgia is clinical and so far there are no objective confirmatory diagnostic methods.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES


Anders, C., Sprott, H., & Scholle, H. C. (2001). Surface EMG of the lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia. Clinical and Experimental Rheumatology, 19(4), 453–455.

Bengtsson, a. (2002). The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(7), 721–4. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12096218

Bengtsson, A. N. N., Henriksson, K. G., & Larsson, J. (1986). Reduce high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *29*(7), 817 – 821.

Buskila, D. (2009). Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(5), 242. doi:10.1186/ar2720

Casale, R., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Gazzoni, M., Buskila, D., & Rainoldi, A. (2009). Central motor control failure in fibromyalgia: a surface electromyography study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 78. doi:10.1186/1471-2474-10-78

Ching, C. T.-S., Chen, Y.-C., Lu, L.-H., Hsieh, P. F., Hsiao, C.-S., Sun, T.-P., … Chang, K.-M. (2013). Characterization of the muscle electrical properties in low back pain patients by electrical impedance myography. *PloS One*, *8*(4), e61639. doi:10.1371/journal.pone.0061639

Cole, K. S., & Cole, R. H. (1941). Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *The Journal of Chemical Physics*, *9*(4), 341. doi:10.1063/1.1750906

Colina-Gallo, E., González-Correa, C.A. & Miranda-Mercado, D.A.. 2016. Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia. In Noveletto, F., Bertemes-Filho, P., & Dutra, D. (Editors). II Latin American Conference on Bioimpedance. IFMBE Proceedings, 54, 72–75. doi:10.1007/978-981-287-928-8

Cordero, M. D., de Miguel, M., Carmona-López, I., Bonal, P., Campa, F., & Moreno-Fernández, A. M. (2010). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinology Letters*, *31*(2), 169–73. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424583

De Stefano, R., Selvi, E., Villanova, M., Frati, E., Manganelli, S., & Franceschini, E. (2000). Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol*, *27*(12), 2906–10.

Gerdle, B., Ostlund, N., Grönlund, C., Roeleveld, K., & Karlsson, J. S. (2008). Firing rate and conduction velocity of single motor units in the trapezius muscle in fibromyalgia patients and healthy controls. *Journal of Electromyography and Kinesiology : Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, *18*(5), 707–16. doi:10.1016/j.jelekin.2007.02.016

Gerdle, B., Söderberg, K., Salvador Puigvert, L., Rosendal, L., & Larsson, B. (2010). Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *42*(7), 679–87. doi:10.2340/16501977-0581

González-Correa CH & Caicedo-Eraso JC. 2012. Bioelectrical impedance analysis (BIA): a proposal for standardization of the classical method in adults. Journal of Physics: Conference Series 407:012018.

Kasikcioglu, E., Dinler, M., & Berker, E. (2006). Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide. *Medical Hypotheses*, *66*(5), 950–952. doi:10.1016/j.mehy.2005.11.028

Katz, D. L., Greene, L., Ali, A., & Faridi, Z. (2007). The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Medical Hypotheses*, *69*(3), 517–25. doi:10.1016/j.mehy.2005.10.037

Klaver-Król, E. G., Rasker, J. J., Henriquez, N. R., Verheijen, W. G., & Zwarts, M. J. (2012). Muscle fiber velocity and electromyographic signs of fatigue in fibromyalgia. *Muscle and Nerve*, *46*(5), 738–745. doi:10.1002/mus.23382

Lindh, M., Johansson, G., Hedberg, M., Henning, G., & Grimby, G. (1995). Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol*, *24*(1), 34–7.

Lindman, R., Hagberg, M., Bengtsson, A., Henriksson, K. G., Bengtsson, A., & Henriksson, K. G. (1995). Capillary Structure and Mitochondrial Volume Density in the Trapezius Muscle of Chronic Trapezius Myalgia , Fibromyalgia and Healthy Subjects. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *3*(3), 5–22. doi:10.1300/J094v03n03

Lund, N., Bengtsson, A., & Thorborg, P. (1986). Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, *15*(2), 165–73.

McIver, K. L., Evans, C., Kraus, R. M., Ispas, L., Sciotti, V. M., & Hickner, R. C. (2006). NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain*, *120*(1-2), 161–9. doi:10.1016/j.pain.2005.10.032

Miranda, D. a, & Rivera, S. a L. (2008). Determination of Cole-Cole parameters using only the real part of electrical impedivity measurements. *Physiological Measurement*, *29*(5), 669–683. doi:10.1088/0967-3334/29/5/011

Morf, S., Amann-Vesti, B., Forster, A., Franzeck, U. K., Koppensteiner, R., Uebelhart, D., & Sprott, H. (2005). Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Research & Therapy*, *7*(2), R209–R216. doi:10.1186/ar1459

Sprott, H., Salemi, S., Gay, R. E., Bradley, L. A., Alarcón, G. S., Oh, S. J., … S, G. (2004). Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(3), 245–251. doi:10.1136/ard.2002.004762

Staud, R. (2011). Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *25*(2), 155–164. doi:10.1016/j.berh.2010.01.010.

Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., & Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)*, *40*(7), 743–749. doi:10.1093/rheumatology/40.7.743

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., … Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *38*(6), 1113–22. doi:10.3899/jrheum.100594

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., & Goldenberg, D. L. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, *33*, 160–72.

**Table 1**. Averaged (SD) physical characteristic of the subjects

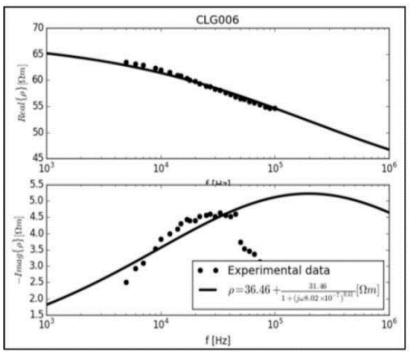
| Groups | Age (years) | Weight (kg) | Height (m) | BMI* ($kg/m^2$) | BF % | Muscle area ($m^2$) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Persons with FM (n=21) | 47.1 (8.3) | 66.7 (9.6) | 1.56 (0.05) | 27.4 (4.2) | 34.4 (6.5) | 0.00328 (0.00076) |
| Control group (n=20) | 51.7 (9.4) | 66.9 (11.6) | 1.55 (0.06) | 27.8 (4.4) | 35.4 (5.6) | 0.00324 (0.00068) |

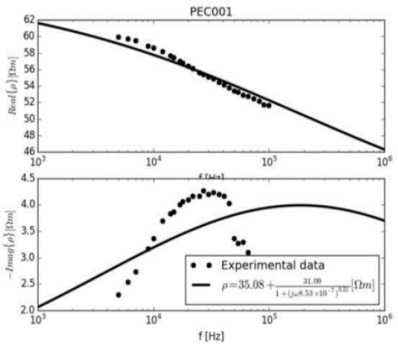
*BMI: Body Mass Index, BF: Body Fat.

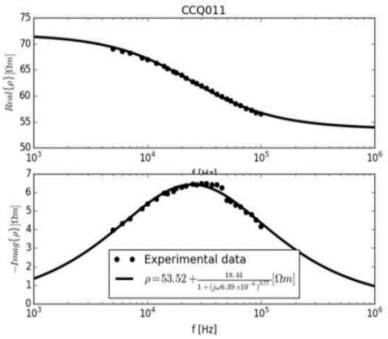
**Table 2**. Parameters of the Cole-Cole model for the brachial readings obtained from both groups.

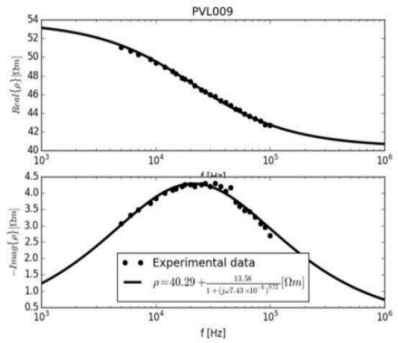
| | **Rmse*** | **$R_0$ [Ω]** | **$R_\infty$ [Ω]** | **τ [s]** | **α** |
|---|---|---|---|---|---|
| Persons with FM (n=21) | 0.024 (0.018) | 58.0 (10.0) | 45.1 (7.8) | 8,9E-06 (1,9E-06) | 0.22 (0.06) |
| Control group (n=20) | 0.040 (0.026) | 61.1 (8.5) | 48.7 (7.0) | 8,9E-06 (1,7E-06) | 0.17 (0.06) |
| **P value** | | 0.29 | 0.12 | 0.99 | 0.008 |

*Rmse: **root- mean-square error**



## 6.7. Análisis del parámetro alfa

El análisis gráfico de las curvas de ajuste de los datos experimentales a los teóricos, permitió observar que los datos imaginarios no mostraban un comportamiento adecuado por encima de los 50 kHz. Si bien, el algoritmo utilizado permite hacer el modelado de los datos según el modelo de Cole-Cole solo considerando los datos reales, se estimó que podría estarse perdiendo información importante de la parte imaginaria. Sin tener una causa aparente para este comportamiento de la porción imaginaria (excepto una dificultad en el equipo para la medición a frecuencias mayores) que explicara este hallazgo, y considerando que se observó en todos los sujetos, se decidió realizar el modelado con los datos obtenidos hasta 100 kHz en la parte real y hasta 80 kHz en la imaginaria, aplicando un algoritmo de optimización utilizando la media de la raíz del error cuadrático medio y eliminando los que presentaran valores mayores de 0.09. En la figura 26 se muestra un ejemplo del ajuste.

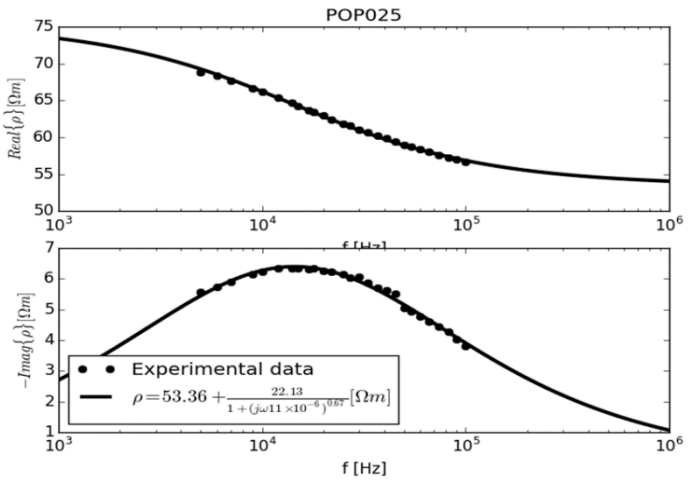



Figura 26. *Ajuste de los datos experimentales a la curva teórica. Considerando los datos obtenidos hasta 100 kHz en la parte real y hasta 80 kHz en la parte imaginaria.*
Fuente: creación propia.

Con estas consideraciones el grupo de estudio quedo conformado por 21 sujetos con FM y 20 controles. Los parámetros obtenidos con este nuevo

modelado no mostraron diferencias estadísticamente significativas, excepto para el parámetro α ($p$ = 0.008), el valor medio de alfa para el grupo de FM fue 0.21 ± 0.05 y para el grupo control 0.17 ± 0.05 (ver figura 27).

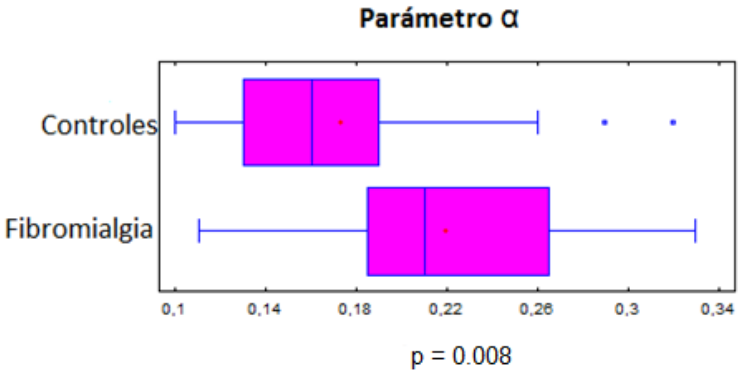



Figura 27. *Diagrama de cajas. Parámetro α grupo control Vs FM.*
Fuente: creación propia.

Con el fin de explorar la sensibilidad y especificidad de este parámetro para el diagnóstico de FM se realizó una curva COR (ROC por su siglas en inglés), obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0,73 (IC 95% 0.56 – 0.89). Es decir, que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de enfermos tiene un valor mayor de la prueba que uno seleccionado aleatoriamente del grupo de sanos en el 73% de las veces. El punto de corte con mayor sensibilidad (81%) y especificidad (70%) se situó en 0.17. Es decir, que valores por debajo de 0.17 se considerarían normales, con un error de 0.05 y una potencia del 80%. Para lograr una mejor discriminación con diferencias de aproximadas de 0.02, la muestra tendría que ser de 130 sujetos.

## Capítulo 7. Conclusiones y recomendaciones generales

El desarrollo general de este trabajo permitió, en primera instancia, proponer una técnica de medición de bioimpedancia segmentaria, que podría ser aplicada para la evaluación de pequeños segmentos corporales (como los afectados en sujetos con FM), y que sólo requiere el desplazamiento del cable del electrodo distal de voltaje. Sin embargo, el método debe ser contrastado con los propuestos en la literatura en condiciones patológicas y utilizando multifrecuencia.

La necesidad de disponer de un método diagnóstico objetivo o de un biomarcador que apoyen el trabajo clínico con los pacientes con FM, sumado a los hallazgos patológicos a nivel muscular, reportados en la literatura, hacen plantear la posibilidad teórica de una alteración en la respuesta eléctrica pasiva del músculo fibromiálgico. Sin embargo, la principal hipótesis de un aumento en la resistividad muscular explicada por la atrofia de fibras musculares, infiltración grasa o disminución de la microcirculación no fue apoyada por los resultados experimentales.

El hallazgo de un aumento en los valores del parámetro α, del modelo de Cole-Cole, en sujetos con FM podría asociarse con alteraciones en las propiedades de las membranas celulares. Esto sería consistente con una disfunción mitocondrial que implica una disminución de la producción de adenosin tri-fosfato (ATP), necesario para el funcionamiento de la bomba de Na+- K+, algo que ha sido mencionado en la literatura científica (Bengtsson et al., 1986), sugiriendo una disminución en la electronegatividad del potencial de membrana de las células musculares, que explicaría la presencia de respuestas musculares contráctiles aún en reposo, reportadas en algunos estudios (Anders et al., 2001). Las alteraciones en el potencial de membrana también podrían acompañarse de cambios en la permeabilidad de las membranas haciendo que

predominara el comportamiento resistivo correlacionado con un valor de α mayor en sujetos con FM.

Las alteraciones mitocondriales, además de disminuir la producción de ATP, pueden por sí mismas producir daño de la membrana celular por peroxidación lipídica secundario al aumento en la producción de radicales libres (Kramer et al., 2015). Lo anterior asociado a un exceso de producción de lactato (debido a una sobre expresión del metabolismo anaeróbico) (Gerdle et al., 2010), podría estar relacionado con la hiperalgesia generalizada de las personas con FM.

Si bien la técnica de miografía por impedancia eléctrica no permite la exploración individual de un músculo en particular, la zona donde se ubican los electrodos de voltaje evalúa el tejido subyacente. Por lo tanto, se sugiere hacer mediciones colocando los electrodos de voltaje sobre el músculo trapecio, teniendo en cuenta su aparente susceptibilidad para desarrollar alteraciones y provocar sintomatología en los sujetos con FM.

Otro aspecto a considerar, es determinar el grado de anisotropía del tejido evaluado, realizando mediciones en sentido longitudinal y transversal. La presencia de alteraciones en la fibra muscular podría afectar la disposición columnar de las mismas y provocar cambios en las mediciones transversales.

De igual manera, es necesario realizar los estudios tanto en reposo, como durante contracciones isométricas o isotónicas con baja carga y pos contracción. Teniendo en cuenta que la mayoría de los cambios en el aporte vascular, en la concentración de fosfatos de alta energía y en la velocidad de conducción de la fibra muscular se han reportado durante la actividad muscular (Elvin et al., 2006; Gerdle et al., 2010).

También se sugiere explorar la utilización de otros modelos eléctricos. El modelo de tres elementos (Schwan, 1957), que representa el tejido

biológico como un circuito eléctrico en el cual las resistencias están representadas por los fluidos intra y extracelulares y el capacitor por la membrana celular, y su asociación con el modelo de Cole-Cole (Cole & Cole, 1941), ha demostrado deficiencias para el ajuste de los datos experimentales de miografía por impedancia eléctrica de multifrecuencia (Shiffman et al., 2013a). La opción propuesta por Shiffman et al., (2008) es el modelo de cinco elementos, que consiste en: $r_1$ (espacio extracelular), $c_1$ (membrana celular), $r_2$ (fluidos intracelulares), $c_2$ (membranas de las organelas) $r_3$ (fluidos intra organelas). La utilización de este modelo demostró un mejor ajuste de los datos experimentales que cuando se utilizó el modelo de tres elementos. En sujetos con una variedad de patologías neuromusculares el componente $r_1$ no mostró ninguna alteración, los parámetros $r_2$, $r_3$, $1/c_1$ y $1/c_2$ incrementaron con la severidad de la enfermedad, independiente del tipo de enfermedad, indicando probablemente atrofia y edema. La sensibilidad de estos parámetros para detectar la progresión de la enfermedad fue dos o tres veces mayor que el ángulo de fase a 50 kHz (Shiffman et al., 2013a).

Por último, pero no menos importante, la realización de esta investigación permitió la creación de un grupo permanente de educación para los pacientes con FM de Manizales y municipios aledaños. La “Clínica de Fibromialgia” del Hospital Santa Sofía, está formalmente institucionalizada, se han beneficiado directamente más de 200 pacientes, y su página web registró más de 3.000 consultas en el primer trimestre de 2015. El impacto del programa educativo en la calidad de vida de los pacientes no ha sido formalmente cuantificado, pero el beneficio subjetivo se ha registrado a través de las evaluaciones finales realizadas a cada participante. También, se presentó y aprobó un proyecto de extensión/investigación de la Universidad de Caldas para realizar un programa de evaluación e intervención con ejercicio físico dirigido a los pacientes participantes de la

Clínica de Fibromialgia del Hospital Santa Sofía. La conformación de estos grupos permitirá la continuidad de proyectos de investigación sobre esta temática.

## Revisión de la literatura

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE de *PubMed* y *Web of Science* (WoS). Se utilizó también una herramienta web para la selección inteligente de artículos científicos aplicando el análisis de redes, estrategia desarrollada en la Universidad Nacional de Colombia, sede Manizales, conocida como *Tree of Science* (tos.manizales.unal.edu.co). Utilizando las palabras clave: ["Electric* Impedance" AND ("muscle" OR "muscul*") NOT "body composition"]. La estrategia ToS utiliza los artículos seleccionados por WoS, y a través del análisis de toda la bibliografía citada organiza la información en forma de un árbol, las hojas son los artículos con los desarrollos recientes, el tronco son los artículos que le dan estructura al tema, y las raíces son los artículos considerados clásicos.

A manera de ejemplo se reproduce a continuación parte de la tabla de referencias obtenida con esta herramienta, donde se destacan los artículos estructurales y clásicos.

| | | |
|---|---|---|
| 61 | trunk | Tarulli AW, 2006, PHYSIOL MEAS, V27, P1269, DOI 10.1088/0967-3334/27/12/002 |
| 62 | trunk | Esper GJ, 2006, MUSCLE NERVE, V34, P595, DOI 10.1002/mus.20626 |
| 63 | trunk | Garmirian LP, 2009, MUSCLE NERVE, V39, P16, DOI 10.1002/mus.21115 |
| 64 | trunk | Tarulli AW, 2009, ARCH PHYS MED REHAB, V90, P1806, DOI 10.1016/j.apmr.2009.04.007 |
| 65 | trunk | Rutkove SB, 2010, MUSCLE NERVE, V42, P915, DOI 10.1002/mus.21784 |
| 66 | trunk | Rutkove SB, 2012, AMYOTROPH LATERAL SC, V13, P439, DOI 10.3109/17482968.2012.688837 |
| 67 | trunk | Rutkove SB, 2007, CLIN NEUROPHYSIOL, V118, P2413, DOI 10.1016/j.clinph.2007.08.004 |
| 68 | trunk | Rutkove SB, 2005, MUSCLE NERVE, V32, P335, DOI 10.1002/mus.20377 |
| 69 | trunk | Shiffman CA, 2003, PHYSIOL MEAS, V24, P213, DOI 10.1088/0967-3334/24/1/316 |
| 70 | trunk | Rutkove SB, 2009, MUSCLE NERVE, V40, P936, DOI 10.1002/mus.21362 |
| 71 | root | SCHWAN H P, 1957, Adv Biol Med Phys, V5, P147 |
| 72 | root | EPSTEIN BR, 1983, MED BIOL ENG COMPUT, V21, P51, DOI 10.1007/BF02446406 |
| 73 | root | Cole KS, 1941, J CHEM PHYS, V9, P341, DOI 10.1063/1.1750906 |
| 74 | root | Aaron R, 1997, PHYS MED BIOL, V42, P1245, DOI 10.1088/0031-9155/42/7/002 |
| 75 | root | Faes TJC, 1999, PHYSIOL MEAS, V20, pR1, DOI 10.1088/0967-3334/20/4/201 |
| 76 | root | Shiffman CA, 1999, PHYS MED BIOL, V44, P2409, DOI 10.1088/0031-9155/44/10/304 |
| 77 | root | Aaron R, 2006, PHYSIOL MEAS, V27, P953, DOI 10.1088/0967-3334/27/10/002 |
| 78 | root | Gabriel C, 1996, PHYS MED BIOL, V41, P2231, DOI 10.1088/0031-9155/41/11/001 |
| 79 | root | Tarulli A, 2005, NEUROLOGY, V65, P451, DOI 10.1212/01.wnl.0000172338.95064.cb |
| 80 | root | Rutkove SB, 2002, MUSCLE NERVE, V25, P390, DOI 10.1002/mus.10048 |

## Referencias Bibliográficas


Aaron, R., & Shiffman, C. a. (2000). Using Localized Impedance Measurements to Study Muscle Changes in Injury and Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *904*, 171–180.

Ablin, J. N., & Buskila, D. (2013). Fibromyalgia syndrome--novel therapeutic targets. *Maturitas*, *75*(4), 335–40. doi:10.1016/j.maturitas.2013.05.004

Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008). Pathogenesis of fibromyalgia - A review. *Joint Bone Spine*, *75*, 273–279. doi:10.1016/j.jbspin.2007.09.010

Anders, C., Sprott, H., & Scholle, H. C. (2001). Surface EMG of the lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *19*(4), 453–455.

Annemans, L., Wessely, S., Spaepen, E., Caekelbergh, K., Caubère, J. P., Le Lay, K., & Taïeb, C. (2008). Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, *58*(3), 895–902. doi:10.1002/art.23265

Aparicio, V. A, Ortega, F. B., Heredia, J. M., Carbonell-Baeza, A., Sjöström, M., & Delgado-Fernandez, M. (2011). Handgrip strength test as a complementary tool in the assessment of fibromyalgia severity in women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *92*(1), 83–8. doi:10.1016/j.apmr.2010.09.010

Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2011). Translational musculoskeletal pain research. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *25*(2), 209–26. doi:10.1016/j.berh.2010.01.013

Aron L.A, Burke M.M, B. D. (2000). Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*, *160*(2), 221–7. doi:10.1001/archinte.160.2.221

Baumgartner, R. N., Chumlea, W., & Roche, A. F. (1989). Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. *Am J Clin Nutr*, *50*, 221–6.

Bazzichi, L., Dini, M., Rossi, A., Corbianco, S., De Feo, F., Giacomelli, C., … Bombardieri, S. (2009). Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography (SEMG) analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 36. doi:10.1186/1471-2474-10-36

Bengtsson, A. (2002). The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(7), 721–4. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12096218

Bengtsson, A. N. N., Henriksson, K. G., & Larsson, J. (1986). Reduce high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *29*(7), 817 – 821.

Berger, A., Sadosky, A., Dukes, E. M., Edelsberg, J., Zlateva, G., & Oster, G. (2010, May). Patterns of healthcare utilization and cost in patients with newly diagnosed fibromyalgia. *The American Journal of Managed Care*. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586521

Binderup, A. T., Arendt-Nielsen, L., & Madeleine, P. (2010). Pressure pain sensitivity maps of the neck-shoulder and the low back regions in men and women. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *11*(1), 234. doi:10.1186/1471-2474-11-234

Bland, J., & Altman, D. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, *327*(8476), 307–310.

Bland, J. M., & Altman, D. G. (1996). Measurement error and correlation coefficients. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *313*(7048), 41–42. doi:10.1136/bmj.313.7049.106

Bracco, D., Thiébaud, D., Chioléro, R. L., Landry, M., Burckhardt, P., Schutz, Y., & Thie, D. (1996). Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol*, *81*, 2580–2587.

Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., … Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *39*(6), 448–453. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.12.003

Burckhardt, C., Clark, S., & Bennett, R. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*, *18*(5), 728–33.

Buskila, D. (2009). Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(5), 242. doi:10.1186/ar2720

Buskila, D., Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, *8*, 41–43. doi:10.1016/j.autrev.2008.07.023

Caicedo-Eraso, J. C., González-Correa, C. H., & González-Correa, C. a. (2012). Use of electrocardiogram (ECG) electrodes for Bioelectrical

Impedance Analysis (BIA). *Journal of Physics: Conference Series*, *407*, 012008. doi:10.1088/1742-6596/407/1/012008

Casale, R., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Gazzoni, M., Buskila, D., & Rainoldi, A. (2009). Central motor control failure in fibromyalgia: a surface electromyography study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 78. doi:10.1186/1471-2474-10-78

Cavalcante, A. B., Sauer, J. F., Chalot, S. D., Assumpção, A., & Lage, L. V. (2006). A Prevalência de Fibromialgia : uma Revisão de Literatura. The Prevalence of Fibromyalgia : a Literature Review. *Rev Bras Reumatol*, *46*(1), 40–48.

Centres for Disease Control and Prevention. (2007). *Anthropometry procedures manual*. *National Health and nutrition examinatory survey (NHANES)*. Retrieved from http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf

Ching, C. T.-S., Chen, Y.-C., Lu, L.-H., Hsieh, P. F., Hsiao, C.-S., Sun, T.-P., … Chang, K.-M. (2013). Characterization of the muscle electrical properties in low back pain patients by electrical impedance myography. *PloS One*, *8*(4), e61639. doi:10.1371/journal.pone.0061639

Chopra, A., & Abdel-Nasser, A. (2008). Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *22*(4), 583–604. doi:10.1016/j.berh.2008.07.001

Chumlea, W., Baumgartner, R. N., & Roche, A. F. (1988). Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr*, *48*, 7–15.

Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: an overview. *The American Journal of Medicine*, *122*(12 Suppl), S3–S13. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.006

Clemente, F., Romano, M., Bifulco, P., & Cesarelli, M. (2014). Study of muscular tissue in different physiological conditions using electrical impedance spectroscopy measurements. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, *34*(1), 4–9. doi:10.1016/j.bbe.2013.10.004

Cole, K. S., & Cole, R. H. (1941). Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *The Journal of Chemical Physics*, *9*(4), 341. doi:10.1063/1.1750906

Colina-Gallo, E., González-Correa, C. A., & Miranda, D. A. (2016). Correlation between Algometry and Electrical Bioimpedance in Subjects with and without Fibromyalgia. In F. Simini & P. Bertemes-Filho (Eds.), *IFMBE Proceedings* (Vol. 54, pp. 48–51). Springer.

doi:10.1007/978-981-287-928-8

Colina-Gallo, E., González-Correa, C. A., & Miranda-Mercado, D. A. (2016a). Miografía por impedancia eléctrica. *Revista Colombiana de Medicina Física Y Rehabilitación*, *26*(1), 19–30.

Colina-Gallo, E., González-Correa, C. A., & Miranda-Mercado, D. A. (2016b). Segmental Electrical Bioimpedance Measurements with a Single Lead (Electrode) Displacement. In F. Simini & P. Bertemes-Filho (Eds.), *IFMBE Proceedings* (Vol. 54, pp. 20–23). Springer. doi:10.1007/978-981-287-928-8

Cordero, M. D., de Miguel, M., Carmona-López, I., Bonal, P., Campa, F., & Moreno-Fernández, A. M. (2010). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinology Letters*, *31*(2), 169–73. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424583

Cordero, M. D., De Miguel, M., Moreno Fernández, A. M., Carmona López, I. M., Garrido Maraver, J., Cotán, D., … Sánchez Alcázar, J. a. (2010). Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Research & Therapy*, *12*(1), R17. doi:10.1186/ar2918

Dadabhoy, D., Crofford, L. J., Spaeth, M., Russell, I. J., & Clauw, D. J. (2008). Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, *10*(4), 211. doi:10.1186/ar2443

De Stefano, R., Selvi, E., Villanova, M., Frati, E., Manganelli, S., & Franceschini, E. (2000). Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol*, *27*(12), 2906–10.

Elvin, A., Siösteen, A. K., Nilsson, A., & Kosek, E. (2006). Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: A contrast media enhanced colour doppler study. *European Journal of Pain*, *10*(2), 137–144. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.001

Faes, T. J., van der Meij, H. a, de Munck, J. C., & Heethaar, R. M. (1999). The electric resistivity of human tissues (100 Hz-10 MHz): a meta-analysis of review studies. *Physiological Measurement*, *20*(4), R1–R10. doi:10.1088/0967-3334/20/4/201

Farina, D., Gazzoni, M., & Camelia, F. (2005). Conduction velocity of low-threshold motor units during ischemic contractions performed with surface EMG feedback. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *98*(4), 1487–1494. doi:10.1152/japplphysiol.01032.2004

Fischer, a a. (1987). Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, *30*, 115–126. doi:10.1016/0304-3959(87)90089-3

Fitzcharles, M. (2003). Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology*, *42*(2), 263–267. doi:10.1093/rheumatology/keg075

Fleiss, J. (1986). *The design and analysis of clinical experiments*. *New York. Wiley*. doi:10.1016/0898-1221(87)90245-8

Foster, K. R., & Lukaski, H. C. (1996). Whole-body impedance-what does it measure? *Am J Clin Nutr*, *64*(Suppl), 388S–396S. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8780354

Fuller, N., & Elia, M. (1989). Potential use of bioelectricalimpedance of the "whole body" and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. *European Journal of Clinical Nutrition*, *43*, 779–791.

Gabriel, S., Lau, R. W., & Gabriel, C. (1996). The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Physics in Medicine and Biology*, *41*(11), 2251–69. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8938025

Gadallah, N. A., Awad, M. R., Wild, K. R. Von, El-hefnawy, H. E., El-arousy, N. H., El-hefnawy, N. G., … Zohiery, A. K. El. (2013). Neural and muscular dysfunction in fibromyalgia. *Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science*, *4*, 30–38.

Galland, L. (2014). The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of Medicinal Food*, *17*(12), 1261–1272. doi:10.1089/jmf.2014.7000

Ge, H. Y., Nie, H., Madeleine, P., Danneskiold-Samsøe, B., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2009). Contribution of the local and referred pain from active myofascial trigger points in fibromyalgia syndrome. *Pain*, *147*(1-3), 233–240. doi:10.1016/j.pain.2009.09.019

Ge, H.-Y., Wang, Y., Danneskiold-Samsøe, B., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2010). The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, *11*(7), 644–51. doi:10.1016/j.jpain.2009.10.006

Ge, H.-Y., Wang, Y., Fernández-de-las-Peñas, C., Graven-Nielsen, T., Danneskiold-Samsøe, B., & Arendt-Nielsen, L. (2011). Reproduction of overall spontaneous pain pattern by manual stimulation of active myofascial trigger points in fibromyalgia patients. *Arthritis Research &*

*Therapy*, *13*(2), R48. doi:10.1186/ar3289

Geenen, R., Jacobs, J., & Bijlsma, J. (2002). Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, *28*(2), 389–404.

Gerdle, B., Grönlund, C., Karlsson, S. J., Holtermann, A., & Roeleveld, K. (2010). Altered neuromuscular control mechanisms of the trapezius muscle in fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *11*, 42. doi:10.1186/1471-2474-11-42

Gerdle, B., Ostlund, N., Grönlund, C., Roeleveld, K., & Karlsson, J. S. (2008). Firing rate and conduction velocity of single motor units in the trapezius muscle in fibromyalgia patients and healthy controls. *Journal of Electromyography and Kinesiology : Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, *18*(5), 707–16. doi:10.1016/j.jelekin.2007.02.016

Gerdle, B., Söderberg, K., Salvador Puigvert, L., Rosendal, L., & Larsson, B. (2010). Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *42*(7), 679–87. doi:10.2340/16501977-0581

Goldenberg, D. L. (2007). Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *21*(3), 499–511. doi:10.1016/j.berh.2007.02.012

Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *46*(5), 1333–1343. doi:10.1002/art.10225

Grimnes, S., & Martinsen, Ø. (2000). *Bioimpedance and bioelectricity basics*. London: Academic Press.

Grimnes, S., & Martinsen, Ø. (2008). *Bioimpedance and bioelectricity basics* (Second Edi., Vol. 1). Elsevier Ltd.

Gronemann, S. T., Ribel-Madsen, S., Bartels, E. M., Danneskiold-Samsoe, B., & Bliddal, H. (2004). Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford, England)*, *43*(1), 27–31. doi:10.1093/rheumatology/keg452

Haemmerich, D., Staelin, S., Tsai, J., Tungjitkusolmun, S., Mahvi, D., & Webster, J. (2003). In vivo electrical conductivity of hepatic tumours. *Physiol Meas*, *24*(2), 251–60.

Hardt, J., Jacobsen, C., Goldberg, J., Nickel, R., & Buchwald, D. (2008). Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United

States. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *9*(7), 803–12. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00425.x

Häuser, W., Arnold, B., Eich, W., Felde, E., Flügge, C., Henningsen, P., … Kopp, I. (2008). Management of fibromyalgia syndrome--an interdisciplinary evidence-based guideline. *German Medical Science : GMS E-Journal*, *6*, Doc14. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2703259&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Heileman, K., Daoud, J., & Tabrizian, M. (2013a). Dielectric spectroscopy as a viable biosensing tool for cell and tissue characterization and analysis. *Biosensors & Bioelectronics*, *49*, 348–59. doi:10.1016/j.bios.2013.04.017

Heileman, K., Daoud, J., & Tabrizian, M. (2013b). Dielectric spectroscopy as a viable biosensing tool for cell and tissue characterization and analysis. *Biosensors & Bioelectronics*, *49*, 348–59. doi:10.1016/j.bios.2013.04.017

Henriksson, K. G. (1999). Is fibromyalgia a distinct clinical entity? Pain mechanisms in fibromyalgia syndrome. A myologist's view. *Baillière's Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *13*(3), 455–61. doi:10.1053/berh.1999.0035

Heymsfield, S. B., McManus, C., Smith, J., Stevens, V., & Nixon, D. W. (1982). Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *36*(4), 680–90. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7124671

Hoheisel, U., Koch, K., & Mense, S. (1994). Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain*, *59*, 111–118. doi:10.1016/0304-3959(94)90054-X

Hoheisel, U., Sárdy, M., & Mense, S. (1997). Experiments on the nature of the signal that induces spinal neuroplastic changes following a peripheral lesion. *European Journal of Pain (London, England)*, *1*, 243–259.

Ivorra, A. (2003). Bioimpedance monitoring for physicians: an overview. *Centre Nacional de Microelectrònica Biomedical …*, *2002*, 1–35. Retrieved from http://www.cnm.es/~mtrans/PDFs/Bioimpedance_for_physicians_rev1.pdf

Jaffrin, M. Y., Bousbiat, S., & Dongmo, E. (2011). A comparison between two methods for measuring limb resistances with wrist and ankle electrodes. *Medical Engineering & Physics*, *33*(8), 943–9.

doi:10.1016/j.medengphy.2011.03.003

Kalyan-Raman, U., Kalyan-Raman, K., Yunus, M., & Masi, A. (1984). Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *The Journal of Rheumatology*, *11*(6), 808–813.

Kasikcioglu, E., Dinler, M., & Berker, E. (2006). Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide. *Medical Hypotheses*, *66*(5), 950–952. doi:10.1016/j.mehy.2005.11.028

Katz, D. L., Greene, L., Ali, A., & Faridi, Z. (2007). The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Medical Hypotheses*, *69*(3), 517–25. doi:10.1016/j.mehy.2005.10.037

Klaver-Król, E. G., Rasker, J. J., Henriquez, N. R., Verheijen, W. G., & Zwarts, M. J. (2012). Muscle fiber velocity and electromyographic signs of fatigue in fibromyalgia. *Muscle and Nerve*, *46*(5), 738–745. doi:10.1002/mus.23382

Kuffler, S. W., Nicholls, J. G., & Martin, A. R. (1984). *From neuron to brain: A cellular approach to the function of the nervous system*. Sunderland: Mass: Sinauer Associates.

Lamas, J. a. (2005). Evolución del concepto de potencial de reposo neuronal aspectos basicos y clinicos. *Rev Neurol*, *41*(9), 538–549.

Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O., & Martinez-Lavin, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research & Therapy*, *13*(6), R185. doi:10.1186/ar3513

Lindh, M., Johansson, G., Hedberg, M., Henning, G., & Grimby, G. (1995). Muscle fiber characteristics, capillaries and enzymes in patients with fibromyalgia and controls. *Scand J Rheumatol*, *24*(1), 34–7.

Lindman, R., Hagberg, M., Bengtsson, A., Henriksson, K. G., Bengtsson, A., & Henriksson, K. G. (1995). Capillary Structure and Mitochondrial Volume Density in the Trapezius Muscle of Chronic Trapezius Myalgia , Fibromyalgia and Healthy Subjects. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *3*(3), 5–22. doi:10.1300/J094v03n03

Lodish, & Rothman. (1979). The assembly of cell membranes. *Sci Am*, *240*(1), 48.

López Chicharro, J., & Fernández Vaquero, A. (2006). *Fisiología del ejercicio* (3rd ed.). Madrid: Ed. Panamericana.

Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Hall, C. B., & Siders, W. A. (1986). Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition composition. *J Appl Physiol*, *60*(4), 1327–1332.

Lukaski, H., Johnson, E., Bolonchuk, W., & Lykken, G. (1985). Assessment impedance of fat-free mass using bioelectrical measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*, *41*, 810–817.

Lund, E., Kendall, S. a, Janerot-Sjøberg, B., & Bengtsson, a. (2003). Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *32*(3), 138–145. doi:10.1080/03009740310002461

Lund, N., Bengtsson, A., & Thorborg, P. (1986). Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, *15*(2), 165–73.

Lungu, C., Tarulli, A. W., Tarsy, D., Mongiovi, P., Vanderhorst, V. G., & Rutkove, S. B. (2011). Quantifying muscle asimmetries in cervical dystonia with electrical impedance: A preliminary assessment. *Clinical Neurophysiology*, *122*(5), 1027–1031. doi:10.1016/j.clinph.2010.09.013.

Maquet, D., Croisier, J. L., Demoulin, C., & Crielaard, J. M. (2004). Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *European Journal of Pain*, *8*(2), 111–117. doi:10.1016/S1090-3801(03)00082-X

Maquet, D., Croisier, J.-L., Renard, C., & Crielaard, J.-M. (2002). Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine*, *69*, 293–9.

Martinez-Lavin, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, *9*(4), 216. doi:10.1186/ar2146

McIver, K. L., Evans, C., Kraus, R. M., Ispas, L., Sciotti, V. M., & Hickner, R. C. (2006). NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain*, *120*(1-2), 161–9. doi:10.1016/j.pain.2005.10.032

Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., … Williams, D. a. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *The Journal of Rheumatology*, *36*(10), 2318–29. doi:10.3899/jrheum.090367

Mense, S. (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain - review article. *Pain*, *54*(6221), 241–289.

Miklavcic, D., Pavselj, N., & Hart, F. X. (2006). Electric properties of tissues. In *Wiley encyclopedia of biomedical engineering* (Vol. 209, pp. 1–12). doi:10.1.1.65.7364

Miranda, D. A, & Rivera, S. L. (2008). Determination of Cole-Cole parameters using only the real part of electrical impedivity measurements. *Physiological Measurement*, *29*(5), 669–683. doi:10.1088/0967-3334/29/5/011

Miranda-Mercado, D. A., Barrero-Pérez, J. G., & Echeverri-Perico, J. H. (2006). Estudio piloto de detección temprana de cáncer de cuello uterino basado en espectroscopía de impedancia eléctrica. *SaludUIS*, *38*.

Moldofsky, H., & Scarisbrick, P. (1976). Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosomatic Medicine*, *38*(1), 35–44.

Morf, S., Amann-Vesti, B., Forster, A., Franzeck, U. K., Koppensteiner, R., Uebelhart, D., & Sprott, H. (2005). Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Research & Therapy*, *7*(2), R209–R216. doi:10.1186/ar1459

Nussbaum, E., & Downes, L. (1998). Reliability of clinical pressure-pain algometric measurements obtaines on consecutive days. *Physical Therapy*, *78*(2), 160–169.

Okifuji, A., Turk, D. C., Sinclair, D., Starz, T. W., & Marcus, D. A. (1997). A Standardized Manual Tender Point. Survey. I. Development and Determination of a Threshold Point for the Identification of Positive Tender Points in Fibromyalgia Syndrome. *Jounal of Rheumatology*, *24*, 377–83.

Organ, L. W., Bradham, G. B., Gore, D. T., & Lozier, S. L. (1994). Segmental bioelectrical impedance analysis : theory and application of a new technique. *J Appl Physiol*, *77*(1), 98–112.

Ortega, E., García, J. J., Bote, M. E., Martín-Cordero, L., Escalante, Y., Saavedra, J. M., … Giraldo, E. (2009). Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. *Exercise Immunology Review*, *15*, 42–65. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957871

Panton, L. B., Kingsley, J. D., Toole, T., Cress, M. E., Abboud, G., Sirithienthad, P., … McMillan, V. (2006). A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. *Physical Therapy*, *86*(11), 1479–1488. doi:10.2522/ptj.20050320

Pethig, R., & Kell, D. B. (1987). The passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics and biotechnology. *Physics in Medicine and Biology*, *32*(8), 933–970. doi:10.1088/0031-9155/32/8/001

Price, H. M. (1963). Skeletal Muscle Fiber in the Light of Electron Microscope. *American Journal of Medicine*, *35*, 589–605.

Prodan, E., Prodan, C., & Miller, J. H. (2008). The dielectric response of spherical live cells in suspension: an analytic solution. *Biophysical Journal*, *95*(9), 4174–4182. doi:10.1529/biophysj.108.137042

Rivera, J., & González, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *22*(5), 554–60. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485007

Rush, S., Abildskov, J. a., & Mcfee, R. (1963). Resistivity of Body Tissues at Low Frequencies. *Circulation Research*, *12*(1), 40–50. doi:10.1161/01.RES.12.1.40

Rutkove, S. . (2009). Electrical Impedance Myography: Background, Current State, and Future Directions Seward. *Muscle Nerve*, *40*(6), 936–946. doi:10.1002/mus.21362.Electrical

Rutkove, S. B. (2009). Electrical impedance myography as a biomarker for ALS. *Lancet Neurol*, *8*(3), 226–227. doi:10.1002/acr.20531.Measures

Rutkove, S. B., Aaron, R., & Shiffman, C. A. (2002). Localized bioimpedance analysis in the evaluation of neuromuscular disease. *Muscle Nerve*, *25*, 390–397. doi:10.1002/mus.10048

Rutkove, S. B., Caress, J. B., Cartwright, M. S., Burns, T. M., Warder, J., David, W. S., … Shefner, J. M. (2012). Electrical impedance myography as a biomarker to assess ALS progression. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *13*(5), 439–445. doi:10.3109/17482968.2012.688837

Rutkove, S. B., & Darras, B. (2013). Electrical impedance myography for the assessment of children with muscular dystrophy: a preliminary study. *J Phys Conf Ser*, *434*(1). doi:10.1088/1742-6596/434/1/012069.Electrical

Rutkove, S. B., Esper, G. J., Lee, K. S., Aaron, R., & Shiffman, C. a. (2005). Electrical impedance myography in the detection of radiculopathy. *Muscle and Nerve*, *32*(3), 335–341. doi:10.1002/mus.20377

Rutkove, S. B., Fogerson, P., Garmirian, L., & Tarulli, A. (2008). Reference Values for 50 kHz Electrical Impedance Myography. *Muscle Nerve*,

*38*(3), 1128–1132. doi:10.1002/mus.21075.Reference

Salaffi, F., Sarzi-Puttini, P., Ciapetti, A., & Atzeni, F. (2011). Clinimetric evaluations of patients with chronic widespread pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *25*(2), 249–70. doi:10.1016/j.berh.2011.01.004

Sanchis-Otero, A. (2009). *Aplicación de la dielectroforesis a la caracterización dieléctrica de células*. Universidad Complutense de Madrid.

Schwan, H. P. (1957). Electrical properties of tissue and cell suspensions. *Advances in Biological and Medical Physics*, *5*, 147–209.

Schwan, H. P., & Kay, C. F. (1956). Specific Resistance of Body Tissues. *Circulation Research*, *4*(6), 664–670. doi:10.1161/01.RES.4.6.664

Shiffman, C. A. (2013). Circuit Modelinf of the Electrical Impedance Part III: Disuse Following Bone Fracture. *Physiological Measurement*, *34*(5), 487–502. doi:10.1088/0967-3334/34/5/487.Circuit

Shiffman, C. A., & Rutkove, S. B. (2013a). Circuit Modeling of the Electrical Impedance Part I: Neuromuscular Disease. *Physiological Measurement*, *34*(2), 203–221. doi:10.1088/0967-3334/34/2/203.Circuit

Shiffman, C. A., & Rutkove, S. B. (2013b). Circuit Modeling of the Electrical Impedance: Part II Normal Subjects and System Reproducibility. *Physiological Measurement*, *34*(2), 223–235. doi:10.1088/0967-3334/34/2/223.Circuit

Simms, R. W. (1998). Fibromyalgia is not a muscle disorder. *The American Journal of the Medical Sciences*, *315*(6), 346–350. doi:10.1097/00000441-199806000-00002

Smith, H. S., Harris, R., & Clauw, D. (2011). Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician*, *14*(2), E217–45. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412381

Sprott, H., Salemi, S., Gay, R. E., Bradley, L. A., Alarcón, G. S., Oh, S. J., … S, G. (2004). Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(3), 245–251. doi:10.1136/ard.2002.004762

Stahn, A., Terblanche, E., & Strobel, G. (2007). Modeling upper and lower limb muscle volume by bioelectrical impedance analysis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *103*(4), 1428–35. doi:10.1152/japplphysiol.01163.2006

Staud, R. (2006). Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design*, *12*(1), 23–7. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454721

Staud, R. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, *8*(3), 208. doi:10.1186/ar1950

Staud, R. (2011). Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *25*(2), 155–164. doi:10.1016/j.berh.2010.01.010.

Staud, R., Vierck, C. J., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2006). Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain-related negative affect--possible role of peripheral tissues. *Rheumatology (Oxford, England)*, *45*(11), 1409–15. doi:10.1093/rheumatology/kel121

Tarulli, A., Duggal, N., Esper, G., Garmirian, L., Fogerson, P., Lin, C., & Rutkove, S. (2009). Electrical impedance myography in the assessment of disuse atrophy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(10), 1806–1810. doi:10.1016/j.apmr.2009.04.007.Electrical

Usui, C., Hatta, K., Aratani, S., Yagishita, N., Nishioka, K., Kanazawa, T., … Nishioka, K. (2013). The Japanese version of the modified ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and the fibromyalgia symptom scale: reliability and validity. *Modern Rheumatology / The Japan Rheumatism Association*, *23*(5), 846–850. doi:10.1007/s10165-012-0759-x

Vargas-Alarcon, G., Alvarez-Leon, E., Fragoso, J.-M., Vargas, A., Martinez, A., Vallejo, M., & Martinez-Lavin, M. (2012). A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *13*(1), 23. doi:10.1186/1471-2474-13-23

Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., & Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford, England)*, *40*(7), 743–749. doi:10.1093/rheumatology/40.7.743

Ward, L. C. (2012). Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *15*(5), 424–9. doi:10.1097/MCO.0b013e328356b944

White, K. P., McCain, G. A., & Tunks, E. (1993). The effects of changing the painful stimulus upon dolorimetry scores in patients with fibromyalgia. *Journal of Musculoskelatal Pain*, *1*(1), 43–58.

doi:10.1300/J094v01n01

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., … Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *38*(6), 1113–22. doi:10.3899/jrheum.100594

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., … Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 600–10. doi:10.1002/acr.20140

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., & Goldenberg, D. L. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, *33*, 160–72.

Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, *306*(5944), 686–688. doi:10.1038/306686a0

Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *23*(5), 611–615. doi:10.1097/ACO.0b013e32833c348b

Zarco, L. A. (2005). Bases neurofisiológicas de la conducción nerviosa y la contracción muscular y su impacto en la interpretación de la neuronografía y la electromiografía. In A. C. de Neurología (Ed.), *Guía Neurológica 7* (pp. 1–7).

# Anexos

## Anexo Nº1

## Criterios Diagnósticos Colegio Americano de Reumatología modificados 2011

| DOLOR EN LA ULTIMA SEMANA | | | |
|---|---|---|---|
| **Región** | **Centro** | **Derecho** | **Izquierdo** |
| **Nuca** | ☐ | | |
| **Mandíbula** | | ☐ | ☐ |
| **Hombro** | | ☐ | ☐ |
| **Brazo** | | ☐ | ☐ |
| **Antebrazo** | | ☐ | ☐ |
| **Pecho** | ☐ | | |
| **Parte alta de la espalda** | ☐ | | |
| **Cintura** | ☐ | | |
| **Cadera** | | ☐ | ☐ |
| **Abdomen** | ☐ | | |
| **Muslo** | | ☐ | ☐ |
| **Pantorrilla** | | ☐ | ☐ |

| SINTOMAS EN LA ULTIMA SEMANA | |
|---|---|
| **Síntomas** | **Puntaje (0-3)** |
| **Fatiga** | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| **Despertarse Cansado** | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| **Síntomas cognitivos** | 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ |
| **Otros síntomas** | Dolor de Cabeza 1 ☐ |
| | Dolor abdominal 1 ☐ |
| | Depresión 1 ☐ |

0 = El síntoma no está presente
1= Síntomas leves intermitentes
2= Síntomas moderados, problemas considerables, presente frecuentemente y/o a nivel moderado.
3= Síntomas severos, persistentes, continuos.

Score de severidad Síntomas SSS (0 a 12)

Puntaje de fibromialgidad= WPI + SSS = _____

Diagnóstico de Fibromialgia= WPI ≥ 7 + SSS ≥ 5

ó

WIPI ≥ 3 + SSS ≥ 9

Cumple criterios= SI/NO

*Los síntomas están a un nivel similar por 3 meses.
*No existe otro diagnóstico explicatorio.

Índice de Dolor Generalizado WPI (0 a 19)

☐

## Anexo Nº2

## Cuestionario sobre los efectos de la fibromialgia (FIQ)

### CUESTIONARIO SOBRE LOS EFECTOS DE LA FIBROMIALGIA (FIQ)

Apellido: Nombre: Edad: Fecha de hoy:

Duración de los síntomas de la fibromialgia (en años): Número de años desde el diagnóstico de fibromialgia:

**Instrucciones:** para las preguntas de la 1 a la 11, por favor marque con una "X" el número que mejor describa cómo se sintió en general durante los *últimos 7 días*. Marque con una "X" el casillero que dice "No aplicable" en cualquier pregunta que se refiera a una actividad que no hace normalmente.

| ¿Pudo usted… | Siempre | La mayoría de las veces | Ocasionalmente | Nunca | No se aplica |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Hacer las compras? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 2. Lavar la ropa con lavadora y secadora? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 3. Preparar las comidas? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 4. Lavar los platos o los utensilios de cocina a mano? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 5. Aspirar la alfombra? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 6. Tender las camas? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 7. Caminar varias cuadras? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 8. Visitar a sus amigos o familiares? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 9. Realizar tareas de jardinería? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 10. Manejar un auto? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| 11. Subir escaleras? | ☐0 | ☐1 | ☐2 | ☐3 | ☐4 |
| **Puntaje subtotales** *(sólo para uso interno)* | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| **Puntaje total** *(sólo para uso interno)* | ☐ | | | | |

12. Durante los últimos 7 días, ¿cuántos días se sintió bien?

☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7

**Puntaje** ☐

13. En los últimos 7 días, ¿cuántos días no pudo trabajar, incluyendo las tareas domésticas, debido a la fibromialgia?

☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7

**Puntaje** ☐

(Continúa)

FIQ 2.1 ©, Burckhardt CS, MD; Clark SR, MD, Bennett RM, MD, 1997, con todos los derechos reservados
FIQ - Colombia/Spanish - Version of 26 May 14 - Mapi.
ID/651 / FIQ-AU2.1_spa-CO.doc

## Anexo Nº3

## Consentimiento informado proyecto mediciones segmentarias

**Proyecto de investigación:**

**MEDIDAS DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA SEGMENTARIA CON EL DESPLAZAMIENTO DE UN ÚNICO ELECTRODO**

**"Comparación de cuatro técnicas de medición de Bioimpedancia Eléctrica Segementaria"**

Manizales _ _____ de 20 ___

**Hoja de información para voluntario/a**

**Estimado/a:**

Lo/la estamos invitando a participar voluntariamente en un proyecto de investigación que incluye la medición de Bioimpedancia Eléctrica Segmentaria. La información de este proyecto es la siguiente:

**Justificación y objetivo:** El Análisis de Bioimpedancia Eléctrica (BIA) se ha utilizado extensamente desde hace varios años en el estudio de la composición corporal, proporcionando datos como agua corporal total, masa grasa y masa libre de grasa o magra. Recientemente el estudio de la bioimpedancia eléctrica segmentaria ha permitido analizar estos mismos datos en los segmentos corporales (brazo, pierna, tronco) por separado. También se ha comenzado a utilizar en la detección de cambios en enfermedades musculares. El objetivo del estudio es comparar varias técnicas de medición segmentaria descritas en la literatura para escoger la más adecuada y utilizarla en posteriores estudios para la evaluación de pacientes con enfermedad musculoesquelética.

**Procedimientos:**

1. Toma de peso y talla: Toma de peso en pesa y toma de estatura con un metro en la pared.
2. Medición de Bioimpedancia Eléctrica Total y Segmentaria: Las mediciones se realizan acostado en una camilla, en ropa interior y con una bata hospitalaria, se colocan electrodos autoadhesivos en manos, hombros, cuello, abdomen, muslo y pies, se pasa una corriente eléctrica de muy baja intensidad que no es percibida por los seres humanos. El procedimiento dura aproximadamente 20 minutos. Todas las mediciones serán realizadas por la médica responsable del proyecto de investigación.

**Molestias o riesgos esperados:** El examen de Bioimpedancia Eléctrica no representa ningún riesgo o molestia para el paciente.

**Beneficios que puedan obtenerse:** Con los datos obtenidos se suministrara información acerca del peso, el índice de masa corporal, el porcentaje de grasa, y se darán recomendaciones de nutrición saludable y actividad física de acuerdo a las necesidades individuales.

**Garantía de respuesta a preguntas y dudas y libertad de retirarse en cualquier momento**: El médico participante en el proyecto estará disponible para responder cualquier inquietud. Igualmente, usted tiene la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna consecuencia negativa para usted.

**Garantía de anonimato y confidencialidad:** Todos los datos sobre los participantes en el presente proyecto son de carácter confidencial, los resultados siempre serán tratados de manera anónima, y sólo los médicos participantes en el mismo tendrán acceso directo a ellos.

**Gastos adicionales, tratamiento médico o indemnización**: no se espera que haya lugar a gastos adicionales por su participación en el proyecto y no hay lugar a tratamiento médico o indemnización por parte de la institución en caso eventual de daños.

Cualquier información adicional la puede obtener de:

**Evelyn Colina Gallo,** médico fisiatra: Celular: 3108383634, Universidad de Caldas, Edificio de Laboratoros, oficina 502. Conmutador: 8781500 Ext.14160. Correo electrónico: evelyn.colina@ucaldas.edu.co

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del proyecto: MEDIDAS DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA SEGMENTARIA CON EL DESPLAZAMIENTO DE UN ÚNICO ELECTRODO**

**"Comparación de cuatro técnicas de medición de Bioimpedancia Eléctrica Segementaria"**

**Nombre del Coordinador:** Dra. Evelyn Colina Gallo MD, Departamento Acción Física Humana de la Universidad de Caldas.

Por favor, marque el cuadro correspondiente:

1. Confirmo que he leído y entiendo la Hoja de Información del programa, que he tenido la oportunidad de realizar las preguntas sobre el mismo, las cuales me han sido respondidas de manera satisfactoria. ☐
2. Confirmo que mi participación es voluntaria, que no se ha ejercido ninguna presión para participar en el programa y que me puedo retirar del mismo en cualquier momento, sin que ello tenga ninguna implicación negativa para mí. En caso de retirarme, también estoy en libertad de dar o no dar explicaciones sobre los motivos para ello. ☐
3. Entiendo que la información que se recolecte sobre mí será de carácter confidencial, se manejará de manera anónima y sólo podrá ser consultada por los médicos responsables. ☐
4. Acepto que el uso de los resultados sea para publicaciones de carácter científico. ☐
5. Acepto participar en el programa arriba mencionado. ☐

_____ _____ _____

Nombre del participante Fecha Firma

_____ _____
_____

Nombre de testigo Fecha Firma

_____ _____
_____

Nombre de la persona que toma Fecha Firma

El consentimiento (si es diferente del investigador)

_____ _____
_____

**Evelyn Colina Gallo** Fecha Firma

Coordinador del Proyecto,

Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

## Anexo Nº4

## Carta comité de bioética proyecto de mediciones segmentarias

**UNIVERSIDAD DE CALDAS**
**FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD**
**COMITÉ DE BIOÉTICA**

CBCS-006-14

Manizales, 12 de Marzo de 2014

**Investigadora**
**EVELYN COLINA GALLO**
**Departamento De Acción Física Humana**

De acuerdo a la solicitud de evaluación del proyecto: **"MÉTODO DE MEDICIÓN DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA SEGMENTARIA CON EL DESPLAZAMIENTO DE UN ÚNICO ELECTRÓDO"** nos pemitimos comunicarle que ha sido aprobado, como consta el el Acta 003 de 2014, ya que no representa riesgos para los sujetos investigados según la Resolución 8430 de 1993.

Estamos atentos a cualquier inquietud,

Atentamente,

NATALIA GARCIA RESTREPO
Coordinadora

COMITÉ DE BIOÉTICA
Facultad de Ciencias
para la salud
Universidad de Caldas

*Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias para la Salud. Comité de Bioética*

## Anexo Nº5

## Consentimiento informado proyecto correlación entre bioimpedancia localizada y algometría en sujetos con fibromialgia

Proyecto de investigación:

CORRELACIÓN ENTRE BIOIMPEDANCIA LOCALIZADA Y ALGOMETRÍA EN SUJETOS CON FIBROMIALGIA

Manizales _ _____ de 20 ___

**Hoja de información para voluntario/a**

**Estimado/a:_____**

Lo/la estamos invitando a participar voluntariamente en un proyecto de investigación que incluye el diligenciamiento de datos sobre antecedentes y síntomas de enfermedad, una evaluación clínica, la medición con un equipo de bioimpedancia eléctrica y una tomografía del brazo. La información de este proyecto es la siguiente:

**Justificación y objetivo:** El proyecto tiene como objetivo explorar la utilidad de una técnica diagnóstica (la bioimpedancia eléctrica) en el diagnóstico de fibromialgia. La fibromialgia es una enfermedad caracterizada por dolor muscular generalizado, fatiga, y alteraciones del sueño y del estado de ánimo. Originada en un mal funcionamiento de los mecanismos cerebrales de control del dolor y secundario a la aparición de sensibilidad aumentada en los tejidos musculares. Hasta el momento el diagnóstico de la enfermedad es clínico y no existen exámenes de laboratorio o radiológicos para comprobarlo. La propuesta del proyecto es utilizar una técnica de estudio llamada Bioimpedancia Eléctrica, que permite detectar cambios eléctricos localizados en un segmento corporal, y que pueden indicar alteraciones en la estructura del tejido en pacientes con fibromialgia. De comprobarse la utilidad de este método podría servir en el futuro para el diagnóstico o el seguimiento de los pacientes con fibromialgia.

Los siguientes serán los **procedimientos** que se llevarán a cabo en el estudio:

1. Diligenciamiento de tres cuestionarios, uno sobre datos generales, antecedentes de enfermedades y medicamentos que recibe, un cuestionario sobre síntomas de la fibromialgia, y un cuestionario sobre impacto de la enfermedad. Los datos generales del paciente (nombre, edad, teléfono) solo

serán conocidos por el investigador principal (Evelyn Colina Gallo) y no serán revelados en ningún momento del estudio.

2. Evaluación Clínica: La evaluación se realizará siempre por una médica, que es además la investigadora principal. Se tomarán: presión arterial, peso, talla, pliegues de grasa en la parte anterior y posterior del brazo dominante y circunferencia del brazo y del abdomen. Se evaluará además la sensibilidad al dolor con un instrumento, el algómetro, que permite determinar cuándo un estímulo de presión se percibe como dolor. La determinación de la sensibilidad al dolor se hará en 18 puntos distribuidos en el cuerpo sobre cuello, espalda, brazos y piernas. El estímulo se suspende inmediatamente cuando la persona refiere dolor.
3. Medición de Bioimpedancia Eléctrica Total y localizada en el brazo dominante: El equipo de bioimpedancia permite medir la resistencia eléctrica de los tejidos humanos. Produce un estímulo eléctrico que no es nocivo ni detectado por la persona, y se mide la respuesta con electrodos colocados en la piel, similares a los utilizados para hacer electrocardiogramas. Las mediciones se realizan acostado en una camilla, en ropa interior y con una bata hospitalaria, y se colocan los electrodos autoadhesivos en mano, brazo y pie derechos. El procedimiento dura aproximadamente 5 minutos, y no produce ningún síntoma molesto en el paciente.
4. Todas las evaluaciones serán realizadas por la médica responsable del estudio.
5. Toma de Tomografía (TAC) de brazo: la tomografía es un estudio radiológico especializado que permite evaluar las características de los tejidos musculares del brazo y descartar la presencia de otro tipo de lesiones. Este estudio se realizará en un centro radiológico habilitado de la ciudad, DIAGNOSTIMED Cra. 26 No. 49-83 Tel: 8863888. El estudio se tomará en el brazo dominante, dura aproximadamente 10 minutos, y es completamente indoloro.

**Molestias o riesgos esperados:** No se consideran riesgos o molestias de la aplicación de los cuestionarios o del examen clínico general, ya que son similares a una consulta médica común. El examen de la sensibilidad al dolor con el algómetro puede originar incomodidad localizada en el punto de aplicación de la presión durante unos segundos, pero el estímulo se suspende inmediatamente cuando el paciente refiere dolor. El examen de Bioimpedancia Eléctrica no representa ningún riesgo o molestia para el paciente. El estudio de Tomografía será realizado en un consultorio radiológico habilitado con equipos de última generación que permiten disminuir al mínimo la exposición a radiación, sin embargo, este riesgo no se puede eliminar completamente y por lo tanto el participante deberá diligenciar un consentimiento informado, aparte del presente, en el centro radiológico, para la realización del estudio.

**Beneficios que puedan obtenerse:** Los estudios de investigación generalmente no conducen a resultados inmediatos que puedan ser utilizados en las personas participantes. Sin embrago, con los datos obtenidos se suministrara información útil a los pacientes acerca del diagnóstico de fibromialgia y sobre el impacto de la

enfermedad, que puede ser compartida con su médico tratante. Tanto los pacientes como los controles sanos obtendrán información sobre peso, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, y recibirán recomendaciones generales de nutrición saludable y actividad física de acuerdo a las necesidades individuales.

**Garantía de respuesta a preguntas y dudas y libertad de retirarse en cualquier momento**: El médico participante en el proyecto estará disponible para responder cualquier inquietud. Igualmente, usted tiene la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin ninguna consecuencia negativa para usted, y sin necesidad de dar explicaciones al respecto.

**Garantía de anonimato y confidencialidad:** Todos los datos sobre los participantes en el presente proyecto son de carácter confidencial, los resultados siempre serán tratados de manera anónima, y sólo la médica responsable del proyecto tendrá acceso directo a ellos. Los resultados finales de las mediciones, sin referencia específica a los sujetos participantes, se utilizarán para ser divulgados entre la comunidad científica nacional o internacional a través de artículos científicos o conferencias en congresos.

**Gastos adicionales, tratamiento médico o indemnización**: La evaluación clínica, las medidas de bioimpedancia eléctrica y la realización del TAC de brazo son completamente gratuitas para los participantes. Sin embargo, el proyecto no cubre los gastos de desplazamiento para los participantes. No se espera que haya lugar a gastos adicionales por su participación en el proyecto y no hay lugar a tratamiento médico o indemnización por parte de la institución en caso eventual de daños.

Cualquier información adicional la puede obtener de: **Evelyn Colina Gallo,** médico fisiatra: Celular: 3108383634, Universidad de Caldas, Edificio de Laboratorios, oficina 502. Conmutador: 8781500 Ext.14160. Correo electrónico: evelyn.colina@ucaldas.edu.co

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del proyecto:** CORRELACIÓN ENTRE BIOIMPEDANCIA LOCALIZADA Y ALGOMETRÍA EN SUJETOS CON FIBROMIALGIA

**Nombre del Coordinador:** Dra. Evelyn Colina Gallo MD, Departamento Acción Física Humana de la Universidad de Caldas.

Por favor, marque con X en cada cuadro si está de acuerdo:

1. Confirmo que he leído y entiendo la Hoja de Información del programa, y que he tenido la oportunidad de realizar las preguntas sobre el mismo, las cuales me han sido respondidas de manera satisfactoria. ☐

2. Confirmo que mi participación es voluntaria, que no se ha ejercido ninguna presión para participar en el programa y que me puedo retirar del mismo en cualquier momento, sin que ello tenga ninguna implicación negativa para mí. En caso de retirarme, también estoy en libertad de dar o no dar explicaciones sobre los motivos para ello. ☐

3. Entiendo que la información que se recolecte sobre mí será de carácter confidencial, se manejará de manera anónima y sólo podrá ser consultada por los médicos responsables. ☐

4. Acepto que el uso de los resultados sea para publicaciones de carácter científico. ☐

5. Acepto participar en el programa arriba mencionado. ☐

_____ _____ _____

Nombre del participante Fecha Firma

_____ _____

_____

Nombre de testigo Fecha Firma

_____ _____
_____

Nombre de la persona que toma Fecha Firma

El consentimiento (si es diferente del investigador)

_____ _____
_____

**Evelyn Colina Gallo** Fecha Firma

Coordinadora del Proyecto,

Investigadora principal

## Anexo Nº6

## Carta aprobación comité de bioética proyecto correlación entre bioimpedancia localizada y algometría en sujetos con FM

**UNIVERSIDAD DE CALDAS**
**FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD**
**COMITÉ DE BIOÉTICA**

CBCS-038-14

Manizales, 6 de Noviembre 2014

**Investigadora**
**EVELYN COLINA GALLO**
**Grupo de Bioimpedancia Eléctrica**
**Universidad de Caldas**

Cordial saludo.

De acuerdo a la solicitud de evaluación del proyecto "**PRUEBA PILOTO SOBRE CORRELACIÓN ENTRE BIOIMPEDANCIA LOCALIZADA Y ALGOMETRÍA EN SUJETOS CON FIBROMIALGIA**", nos permitimos informarles que ha sido aprobado como consta en el Acta 011 de 2014.

Se considera una investigación **CON RIESGO MÍNIMO**, de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Los investigadores deben tener en cuenta que si existen cambios en la formulación del proyecto o las condiciones de los sujetos investigados (Consentimiento Informado), esto debe ser informado a este Comité.

De igual manera el Comité podrá solicitar información posterior sobre el desarrollo del proyecto y los cambios de acuerdo a las recomendaciones establecidas.

Estamos atentos a cualquier inquietud,

Atentamente,

**NATALIA GARCÍA RESTREPO**
**Coordinadora**

COMITÉ DE BIOÉTICA
Facultad de Ciencias
para la salud
Universidad de Caldas

*Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias para la Salud. Comité de Bioética.*

## Anexo Nº7

## Cuestionario datos generales

### Datos Generales

Los siguientes datos son de información general de contacto y antecedentes sobre la enfermedad. Los datos son estrictamente confidenciales y solo serán conocidos por el investigador principal ECG

Código del paciente *

Edad en años cumplidos

Sexo

Teléfonos

Correo electrónico

Antecedentes patológicos:

- Hipotiroidismo
- Artritis reumatoidea
- Hipertensión arterial
- Trauma, cirugía o inflamación musculoesquelética menos de 3 meses en brazo
- Cáncer de mama ipsilateral
- Depresión

Tiempo de evolución de los síntomas:

Desde cuando empezó con los síntomas de dolor generalizado

- 1- 5 años
- 6-10 años
- 11-15 años
- Más de 15 años

Tratamiento recibido por la fibromialgia:

Describir medicación actual que está recibiendo

- Analgésicos y/o Antiinflamatorios
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina)

- Antidepresivos inhibidor selectivo ISRS (fluoxetina)
- Antidepresivos IRSN (duloxetina)
- Antidepresivos fenilpiperazina (trazodona)
- Antiepiléptico (carbamazepina, gabapentina, pregabalina)
- Tramadol
- Relajantes musculares (metocarbamol, ciclobenzaprina, tizanidina)
- Otros

Durante la última semana ha recibido alguna de las siguientes terapias

- Acupuntura
- Hidroterapia
- Masajes
- Fisioterapia
- Terapia neural

# Anexo Nº8

## Autorización utilización del Cuestionario sobre impacto de la Fibromialgia. User agreement FIQ

Mapi Research Trust

**Article 6. Price and payment terms**

The User undertakes in relation to Mapi to pay the price owed in return for the availability of the Questionnaire, according to the prices set out below, depending on the languages requested and the costs of using the Questionnaire, in accordance with the terms and conditions described in section 6.02 of the General Terms included in Appendix 1.

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Transfer of rights to use and reproduce the Questionnaire (Author's Royalty Fees)** | **COMMERCIAL USERS IN CLINICAL STUDIES** | COST PER STUDY | 1 000 Euros* |
| | | COST PER AVAILABLE LANGUAGE | 500 Euros* |
| | **COMMERCIAL USERS IN COMMERCIAL EPIDEMIOLOGIC/ OBSERVATIONAL/ MARKETING STUDIES / PROJECTS** | COST PER STUDY | 1 000 Euros* |
| | | COST PER AVAILABLE LANGUAGE | 500 Euros* |
| | | UP TO 1000 ADMINISTRATIONS/ REPRODUCTIONS: | 2 Euros* per administration/ reproduction |
| | | BETWEEN 1001 AND 2500 ADMINISTRATIONS/ REPRODUCTIONS: | 1.80 Euros* per administration/ reproduction |
| | | BETWEEN 2501 AND 5000 ADMINISTRATIONS/ REPRODUCTIONS: | 1.60 Euros* per administration/ reproduction |
| | | FROM 5001 ADMINISTRATIONS/ REPRODUCTIONS: | 1.40 Euros* per administration/ reproduction |
| **Mapi Research Trust's Distribution Costs** | **COMMERCIAL USERS** | COST PER STUDY | 700 Euros* |
| | | COST PER AVAILABLE LANGUAGE | 300 Euros* |
| | **FUNDED ACADEMIC USERS** | COST PER STUDY | n/a |
| | | COST PER AVAILABLE LANGUAGE | n/a |
| | **NOT FUNDED ACADEMIC USERS** | COST PER STUDY | n/a |
| | | COST PER AVAILABLE LANGUAGE | n/a |

* excluding VAT

Agreed and acknowledged by:

**User's Name:**
_____Evelyn Colina Gallo_____

**User's Title:**
____Medical Doctor_____

**User's Signature:**
Evelyn Colina Gallo

**Date:**
__21/04/14_____

FIQ_UserAgreement_July2013_1.0
© Mapi Research Trust. December 1994, 2013. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

## Anexo Nº9

## Protocolo de Evaluación Antropométrica

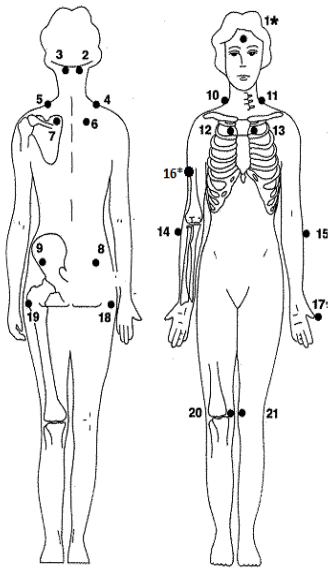
1. La evaluación antropométrica se realizará después del diligenciamiento de los cuestionarios (datos generales, criterios diagnósticos y FIQ)
2. Explicar el procedimiento: “ahora vamos a registrar peso, talla, perímetro de cintura y presión arterial. En el brazo derecho vamos a medir los pliegues de grasa, para lo cual voy a marcar unos puntos en la piel, y la circunferencia del brazo, para esto necesito que el brazo este completamente descubierto desde el hombro”.
3. Toma el peso en una báscula de piso sin zapatos y con ropa ligera, y la talla en un tallímetro de pared utilizando una escuadra para asegurar la posición correcta de la cabeza. Se registran en una hoja Excel y se hace el cálculo de índice de masa corporal (IMC).
4. Mide perímetro de cintura ubicando el punto medio entre la reja costal y la cresta ilíaca.
5. Tomar presión arterial paciente sentado brazo derecho.
6. Mide longitud del brazo derecho desde el borde del acromion hasta el olecranon, con el antebrazo flexionado a 90 grados. Hace una marca con lápiz dermográfico en el punto medio. Se prolonga la marca hacia la cara anterior línea bicipital y hacia la cara posterior parte media del brazo. Paciente sentado.
7. Mide la circunferencia del brazo, a nivel del punto medio, con la extremidad en extensión y en posición relajada.
8. Toma pliegue cutáneo bicipital, pellizcando suavemente la piel suprayacente, entre dedo pulgar e índice, 1 cm por encima del punto medio anterior, se coloca el plicómetro a nivel del punto anterior, se hacen tres lecturas (intercaladas bicipital-tricipital-bicipital-..), se promedian y se registra.
9. Toma pliegue cutáneo tricipital, pellizcando suavemente la piel suprayacente, entre dedo pulgar e índice, 1 cm por encima del punto medio posterior, se coloca el plicómetro a nivel del punto posterior, se hacen tres lecturas (intercaladas bicipital-tricipital-bicipital-..), se promedian y se registra.

# Anexo Nº10

## Protocolo de Evaluación Algométrica

NOMBRE:

FECHA:




Puntos sensibles positivos ____

Total Kg de puntos sensibles_____

Puntos de control ____

Total Kg de puntos control _____

Score puntos sensibles (total Kg/# puntos) ___

Score puntos control (total Kg/# puntos) ___

**Hoja de Registro de Evaluación Algométrica**

Explique la utilización del algómetro demostrando la presión sobre el pulpejo del pulgar. "Este aparato permite medir la presión en kilos, en el dedo le voy a mostrar la presión que va a sentir, en el momento en que la sensación de presión se convierta en dolor me avisa diciendo **YA,** e inmediatamente yo retiro el equipo. Vamos a examinar varios puntos primero en la espalda, luego en el pecho, los brazos y las piernas". Anote la presión en $Kg/cm^2$ al frente de cada punto

**Sentado**

Frente (*) 1.____

Occipucio 2.____ 3.____

Trapecio 4.____ 5.____

Supraespinoso 6.____ 7.____

Glúteo 8.____ 9.____

Cervical 10.____11.____

Segunda costilla 12._____ 13.____

Epicóndilo 14.____ 15.____

Brazo(*) 16.___

Pulpejo pulgar (*) 17.___

a) Se le solicitará al sujeto que no consuma analgésicos o relajantes musculares 24 horas antes de la evaluación con el algómetro.
b) El examen de los puntos sensibles se realizará después del diligenciamiento de los cuestionarios (datos generales, criterios diagnósticos y FIQ) y de la toma de datos antropométricos.
c) El examen se realizará con el sujeto en ropa ligera o bata hospitalaria que permita el fácil acceso a los puntos a examinar.
d) Explicar al paciente la utilización del algómetro repitiendo el texto preestablecido.
e) Marcar con lápiz dermográfico los puntos a evaluar de acuerdo a la ubicación dada en l).
f) La exploración de los puntos se realiza siguiendo el orden numérico y anotando el dato en kilos/$cm^2$ del umbral de dolor a la presión.
g) El disco de goma del algómetro se coloca perpendicularmente al punto a evaluar.
h) La presión se incrementa lentamente a razón de 1kg/s.
i) En el momento en que el sujeto refiere sensación de dolor se retira el equipo y se anota el valor correspondiente.
j) Cada punto se evalúa una sola vez para evitar estímulos repetitivos que produzcan dolor.
k) Antes de hacer una nueva medición se asegura que el indicador del equipo este en 0.
l) Procedimiento para la exploración de cada punto:

1. Frente(*) Punto control
   Posición: Sentado cabeza en posición neutra

   Examinador: Frente al sujeto

   Procedimiento: Sostener la cabeza del sujeto con la mano no dominante puesta en el occipucio, colocar el algómetro en el centro de la frente.

2,3. Occipital

   Posición: Sentado cabeza ligeramente inclinada hacia adelante

   Examinador: Detrás al sujeto

   Procedimiento: Sostener la cabeza del sujeto con la mano no dominante puesta en la frente, colocar el algómetro en el occipucio sobre la inserción de los músculos suboccipitales a cada lado

4,5. Trapecio

Posición: Sentado cabeza en posición neutra

Examinador: Detrás y al lado

Procedimiento: Identificar el punto medio de borde superior del músculo trapecio a cada lado y aplicar el algómetro

6,7. Supraespinoso

Posición: Sentado cabeza en posición neutra

Examinador: Detrás del sujeto

Procedimiento: Colocar el algómetro sobre la espina de la escápula en su borde medial.

8,9. Glúteo

Posición: Sentado con el tronco inclinado hacia adelante los codos apoyados en las rodillas.

Examinador: Detrás del sujeto

Procedimiento: Ubicar el cuadrante supero-externo del glúteo sobre borde anterior del músculo.

10,11. Cervical inferior

Posición: Sentado cabeza en posición neutra

Examinador: Al lado

Procedimiento: En la línea de la mastoides y a la altura del cartílago cricoides ubicar la apófisis transversa de C5-C7. Sostener la cabeza del otro lado colocando la mano no dominante sobre el cuello, presionar dirigiéndose perpendicularmente hacia el hombro contrario.

12,13. Segunda costilla

Posición: Sentado

Examinador: Al lado

Procedimiento: Identificar la horquilla esternal, bajar hasta la prominencia ósea del esternón y desplazarse lateralmente hacia el borde esternal hasta la segunda costilla, presionar sobre el borde superior de la costilla.

14,15. Epicóndilo

Posición: Sentado manos sobre los muslos.

Examinador: Al lado

Procedimiento: Sostener el antebrazo del sujeto con la mano no dominante, tomándolo por debajo, presionar 2cm por debajo del epicóndilo.

16. Brazo (*)

Posición: Sentado manos sobre los muslos.

Examinador: De frente

Procedimiento: Identificar el punto medio del brazo sobre la línea acromial

17. Pulgar (*)

Posición: Sentado manos sobre los muslos

Examinador: Al lado

Procedimiento: Sostener el pulgar del sujeto con la mano no dominante, presionar el algómetro sobre el centro del pulpejo

18,19 Trocánter

Posición: Decúbito lateral contrario al lado a examinar

Examinador: De lado

Procedimiento: Presionar justo posterior al trocánter mayor

20,21 Rodilla

Posición: Decúbito supino, piernas ligeramente separadas

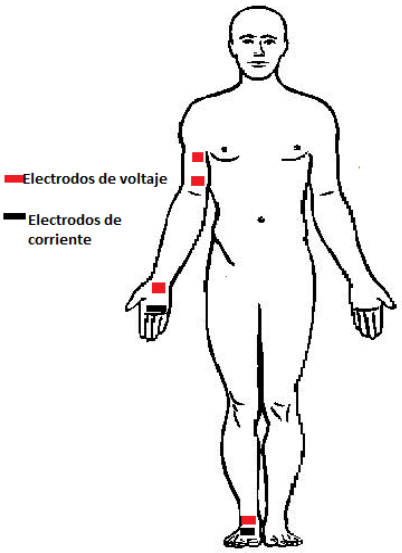
Examinador: De lado

Procedimiento: Localizar la almohadilla grasa justo sobre la línea interarticular medial de la rodilla

## Anexo Nº11

## Protocolo de evaluación bioimpedancia eléctrica

1. Las medidas de bioimpedancia eléctrica se realizarán después de la evaluación algométrica.
2. Se solicitará que no se realice ejercicio físico o actividades de fuerza extrema con los brazos las 12 horas previas al examen.
3. Explicar al paciente en que consiste el procedimiento: “este equipo mide la resistencia eléctrica de los tejidos, pasa una corriente eléctrica muy pequeña que no se siente, y se mide la resistencia, utilizando electrodos adhesivos como los de electrocardiografía. Vamos a colocar dos electrodos en la mano, 2 en el pie y 2 en el brazo derechos. La medición se demora 2 minutos durante los cuales debe permanecer quieto”. “Para realizar el examen es importante que su vejiga este vacía, si no ha orinado en la última media hora por favor vaya al baño ahora”.
4. Se registra la temperatura y la humedad del cuarto de examen al momento de la medición.
5. El sujeto acostado en la camilla de examen, con ropa ligera o en bata hospitalaria, con los brazos ligeramente separados del tronco 15 grados y las piernas abducidas 20 grados.
6. Se marcan los puntos de colocación de los electrodos con lápiz dermográfico, previa limpieza de la piel con alcohol y algodón, así: dos puntos para los electrodos de corriente a nivel de 3era articulación metacarpofalángica derecha y en la 3era articulación metatarsofalángica derecha. Cuatro puntos para los electrodos de voltaje: uno en el punto medio entre la estiloides distal del cubito y del radio, cara dorsal, otro en el punto medio entre el maléolo interno y el externo cara anterior del tobillo, y los otros dos ubicados 5 cm por encima del punto medio del bíceps (tomado para el pliegue bicipital) y 5cm por debajo.
7. Se colocan los electrodos asegurando que el punto medio del electrodo coincida con el punto marcado sobre la piel. Primero se colocan los electrodos de mano y pie para hacer la medición corporal total.
8. Seguidamente se retiran los electrodos de voltaje de mano y pie y se colocan los electrodos de voltaje en el brazo para realizar la medición segmentaria.
9. En todas las mediciones se registraran los datos de resistencia, reactancia, impedancia y ángulo de fase de un espectro de 50 frecuencias entre 5kHz y 1MHz


Electrodos de voltaje
Electrodos de corriente